UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1914 — N° 12

Antigénothérapie

de la fièvre typhoïde

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 11 Juin 1914

PAR

Pierre DARRICARRÈRE

Né à Vichy (Allier), le 6 Juillet 1889

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale, *Président.*
HÉRAIL, professeur de matière médicale et thérapeutique
RAYNAUD, chargé des fonctions d'agrégé. *Juges.*
NÈGRE, chargé des fonctions d'agrégé.

ALGER
F. MONTÉGUT, ÉDITEUR
12, Rue Charras (Carrefour de l'Agha)

1914

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1914 — N° 12

Antigénothérapie

de la fièvre typhoïde

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 11 Juin 1914

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Pierre DARRICARRÈRE

Né à Vichy (Allier), le 6 Juillet 1889

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale, *Président.*
HÉRAIL, professeur de matière médicale et thérapeutique
RAYNAUD, chargé des fonctions d'agrégé. *Juges.*
NÈGRE, chargé des fonctions d'agrégé.

ALGER
F. MONTÉGUT, ÉDITEUR
12, Rue Charras (Carrefour de l'Agha)

1914

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. CURTILLET, (✻, I. ✪).
ASSESSEUR ..... TRABUT (✻, I. ✪, O. ❁).

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	WEBER (I. ✪).
Anatomie pathologique		POUJOL (I. ✪)
Physiologie		REY (✻, I. ✪).
Clinique médicale		ARDIN-DELTEIL (I. ✪).
Clinique chirurgicale		VINCENT (I. ✪).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées		BRAULT (✻ I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie		CURTILLET (✻, I. ✪).
Clinique obstétricale		ROUVIER (✻ I. ✪).
Clinique ophtalmologique		CANGE (A. ✪).
Chimie médicale et toxicologie		MALOSSE (I. ✪ ⛁).
Pharmacie		BATTANDIER (I. ✪).
Matière médicale et thérapeutique		HÉRAIL (I. ✪).
Histoire naturelle médicale et parasitologie		TRABUT (✻I.✪MA.O❁)
Pathologie générale, microbiologie		SOULIÉ (I. ✪).
Hygiène et médecine légale		CRESPIN (I. ✪).
Histologie		ARGAUD (I. ✪).
Physique médicale		DUFOUR (I. ✪).

CHARGÉ DE COURS, PROFESSEUR ADJOINT

Chimie biologique ..... SAMBUC (I. ✪).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine générale	MM.	GILLOT (I. ✪),
Physiologie		BATTEZ.

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Anatomie et physiologie	MM.	LEBLANC (A. ✪).
Pathologie et clinique externes et clinique obstétricale		E. CABANES (A. ✪). FUSTER (A. ✪).
Chimie et physique		MALOSSE (A. ✪).
Pharmacie et matière médicale		MUSSO.
Section de médecine générale		RAYNAUD.
Section de chirurgie		LOMBARD.
Parasitologie et sciences naturelles		NÈGRE.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

le Docteur C. DARRICARRÈRE

Médecin Inspecteur de l'Armée, Commandeur de la Légion d'honneur

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique médicale à la Faculté d'Alger

A Monsieur le Professeur BRAULT

Professeur de Clinique dermatologique à la Faculté d'Alger
Chevalier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur M. RAYNAUD

Chargé des fonctions d'Agrégé à la Faculté d'Alger

INTRODUCTION

Depuis que Pasteur fonda la bactériologie et montra, en 1880, le rôle pathogène des microbes dans les maladies, chaque jour ses théories ont été confirmées et chaque jour, par ses méthodes, de nouveaux microbes ont été identifiés et reconnus comme la cause spécifique de maladies déterminées.

Le mot d'ordre du siècle a été dès lors et reste toujours pour le médecin : « combattre le microbe ».

Pour combattre le microbe, cause de la maladie, la médecine devait imaginer deux méthodes :

1° détruire le microbe par les antiseptiques que fournit la chimie moderne;

2° détruire le microbe par les antiseptiques naturels, qui prennent naissance dans un organisme en lutte avec le microbe.

La méthode des antiseptiques chimiquement préparés, à donné les plus grandes espérances; c'est elle, d'ailleurs, qui sera sans doute un jour, le dernier mot de la science, lorsque la synthèse des substances organiques n'aura plus de secret pour le chimiste. Les expériences magistrales de Raulin, montrant que les traces, les plus impondérables, d'un sel d'argent arrêtaient la culture de l'aspergillus niger, avaient fait

penser qu'un antiseptique simple, spécial à chaque microbe, arrêterait, à doses faibles et non toxiques pour l'homme, la pullulation du microbe pathogène. Les maladies microbiennes auraient eu, dès lors, chacune son antiseptique spécifique et curateur.

Cette espérance s'est montrée vaine.

Notre chimie, encore trop jeune, ne produit d'antiseptiques réellement microbicides qu'à doses toxiques.

Deux maladies seulement possèdent aujourd'hui leurs médicaments microbicides vraiment actifs : le paludisme a la quinine, la syphilis : le mercure et depuis peu, les composés arsénicaux d'Ehrlich.

Devant l'échec de la thérapeutique chimique antimicrobienne, la méthode de Pasteur s'est révélée dans toute sa splendeur. La nature possède une force curatrice innée; l'organisme en proie au microbe, sécrète des produits qui arrivent souvent à arrêter l'ennemi, à le détruire.

C'est par ces antiseptiques naturels qu'il faut combattre le microbe.

Pasteur, empruntant au sérum d'un animal vigoureux, luttant victorieusement contre le microbe, l'agent microbicide et injectant ce produit au malade défaillant, a créé la sérothérapie.

Préventivement, pour habituer l'organisme sain à lutter avec succès contre le microbe, il lui a injecté des microbes à virulence affaiblie, dont la défaite était assurée, créant ainsi la vaccination.

Dans la même voie, il ne restait qu'un pas à faire pour instituer la vaccinothérapie ou antigénothérapie.

Dans cette méthode, par une sorte de vaccination

tardive, intelligemment conduite, on cherche à réveiller chez le malade une défense naturelle, lente à s'établir, à renforcer cette défense, si elle existe déjà, abrégeant ainsi la durée de la maladie.

S'il était une maladie pour laquelle l'idée de ce traitement devait se présenter, c'était la fièvre typhoïde, dans laquelle: la longue durée, les rechutes fréquentes, signalaient une défense insuffisante de l'organisme et pour laquelle la thérapeutique s'était montrée jusqu'à présent impuissante.

CHAPITRE PREMIER

L'immunisation dans la fièvre typhoïde

§ 1. — L'immunisation

La nature possède une force curatrice innée : « *vis curativa naturalis* », disaient les anciens.

Les maladies livrées à elles-mêmes guérissent souvent sans aucun traitement.

Cette force naturelle qui amène la guérison, nous l'appelons aujourd'hui l'immunisation.

L'immunisation se présente à nous sous la forme de tout un groupe de réactions de l'organisme, qui tendent à détruire, à éliminer le microbe pathogène et les toxines qu'il sécrète.

Les réactions d'immunisation sont : 1° cellulaires; 2° humorales.

Réactions cellulaires. — Comme type de réaction cellulaire, nous citerons la phagocytose des microbes par les leucocytes.

C'est d'ailleurs la seule réaction cellulaire que nous

puissions constater « *in vitro* » au cours d'une infection.

Dans la théorie de Metchnikoff, devenue classique, les leucocytes englobent les microbes, d'une façon active et les digèrent.

L'individu immunisé aurait des cellules mieux habituées à ce genre de combat et plus habiles à vaincre le microbe.

On ne tardera pas à s'apercevoir que les leucocytes n'étaient capables d'englober un microbe qu'en présence du sérum d'un individu possédant certain degré d'immunisation.

Le sérum favorisant la phagocytose est sensé renfermer un corps spécial : l'opsonine, du grec οψονεω je prépare.

On voit que l'action leucocytaire est subordonnée à l'action d'un anticorps, présent dans le sérum, ce qui réduit de beaucoup le rôle joué par la cellule.

Les théories les plus récentes de l'immunité ont une tendance nettement humorale.

Du phénomène de la phagocytose a été tiré « l'index opsonique », réaction utilisée en clinique pour déceler dans le sérum la présence des opsonines.

Réactions humorales. — Les réactions humorales sont celles auxquelles on attribue le principal rôle dans l'immunisation. L'infection microbienne fait naître dans le sérum de l'individu contaminé des anticorps que l'on peut diviser en trois groupes :

1° agglutinines et précipitines;

2° bactériolysines, comprenant la sensibilisatrice et le complément;

3° antitoxines.

Les antitoxines neutralisent les poisons sécrétés par les microbes; les deux autres groupes d'anticorps ont une action agressive contre le microbe lui-même; ils permettent, en clinique, par la recherche de leur présence, de déceler le travail de l'immunisation. Les réactions qui en sont issues sont :

1° la réaction d'agglutination ou sérodiagnostic;

2° la déviation du complément ou recherche de la sensibilisatrice.

Lorsqu'une maladie s'est déclarée, le médecin peut faire la preuve de l'espèce microbienne en cause, il peut suivre la lutte de l'organisme, au moyen de ces réactions.

En pratique, ces réactions servent surtout à démontrer la nature de l'infection.

La réaction de l'index opsonique et celle de l'agglutination sont seules employées à un point de vue quantitatif, pourrait-on dire, pour révéler l'intensité de l'immunisation au cours de la maladie.

C'est ainsi que Al. Wright, en Angleterre, suit chaque jour, par l'index opsonique, la marche de la maladie et se guide sur ses données pour varier sa thérapeutique.

Par la réaction d'agglutination, Widal puis Courmont, en France, ont pu baser des pronostics très exacts.

Nous avons qualifié les réactions appliquées au pronostic de quantitatives, c'est en effet leur plus ou moins grande intensité qui renseigne sur la défense plus ou moins énergique de l'organisme.

A un point de vue que nous appellerons: qualitatif, ces réactions, avec la réaction de déviation du com-

plément, renseignent sur la qualité, la nature du microbe.

§ 2. — Lenteur de l'immunisation dans la fièvre typhoïde

Dans la fièvre typhoïde, l'immunisation peut être suivie : par la marche de la maladie, par la réaction d'agglutination et l'index opsonique, par la courbe de la température.

Tous ces moyens d'investigation indiquent dans la fièvre typhoïde la lenteur et l'insuffisance de l'immunisation.

Marche de la maladie. — L'organisme semble d'emblée sidéré par l'intensité de l'intoxication.

La faiblesse générale, la diminution du tonus musculaire, l'apathie intellectuelle, dénotent dès le début l'impuissance de l'organisme contre la diffusion des toxines et persistent pendant toute la maladie.

Le microbe pullule dans le sang où l'hémoculture le décèle; il disparaît, il est vrai, de la circulation après l'apparition des taches rosées lenticulaires, mais il y fait parfois plusieurs réapparitions.

Avec les taches rosées lenticulaires, nous assistons sans doute à une première phase de réaction défensive.

Agglutination. — Le sérum du malade agglutine déjà le microbe. Les taches rosées pourraient bien être le résultat de ces agglomérations; elles seraient, comme le pensent certains auteurs, des ambolies microbiennes.

La réaction d'agglutination se manifeste générale-

ment avant cette période; elle est, comme l'a démontré Widal : « une réaction de la période d'infection ».

Tout porte à admettre avec Courmont, qu'elle est bien, cependant, le premier stade de la lutte antimicrobienne.

Mais combien cette lutte est insuffisante et lente à s'établir ! L'agglutination énergique, indice d'une défense vigoureuse, fait prévoir une maladie bénigne, l'agglutination faible ou parfois nulle, présage une maladie grave.

« Les sujets atteints de fièvre typhoïde très grave, dit P. Courmont, ont un sérum souvent dépourvu de toute propriété agglutinante. »

L'agglutination indique le degré d'intensité de la défense antimicrobienne.

Comme nous l'apprennent Courmont et Barbaroux dans l'étude qu'ils en ont faite (1), le pouvoir d'agglutination, faible au début, ne devient élevé qu'à la fin de la maladie, pour atteindre son maximum cinq jours après la défervescence.

Ce n'est donc que très tardivement que l'agglutination devient intense et avec elle l'immunisation.

Courbe thermique. — La période fébrile de la fièvre typhoïde est, d'après Jaccoud, de 20 à 25 jours.

Jetons les yeux sur ces courbes thermiques si nombreuses dans les auteurs. L'aspect est généralement le même.

La température monte rapidement.

Après une période de fièvre à température élevée

---

(1) P. Courmont et Barbaroux. — *Journal de physiologie et de pathologie générales* (Juillet 1900).

et à exacerbations quotidiennes, certaines courbes s'acheminent lentement vers la défervescence.

La majorité, qui représente les cas de gravité moyenne, après une période plus ou moins longue, où la température atteint quotidiennement et dépasse même 40°, présente un abaissement de quelques jours, puis la courbe remonte pour reprendre son apparence première.

On aperçoit souvent plusieurs rémissions de faible durée, suivies de reprises aussi fortes de la température.

Il semble que l'infection retrouve toujours une aussi grande acuité dans les différentes périodes de la maladie. L'immunisation ne se développe donc pas d'une façon continue.

Mais que dire des rechutes caractérisées, dont la fréquence oblige le médecin à tant de réserves dans son pronostic au cours de la maladie ?

Comment expliquer qu'après un retour à la normale, un semblant d'amélioration, la fièvre reprenne son cours, avec sa gravité première ? L'immunisation déjà développée aurait-elle donc disparu ?

L'immunisation lente à s'établir subit donc des périodes d'arrêt.

Pendant ces périodes d'arrêt, le microbe, qui avait été repoussé momentanément par un début d'immunisation, a pu s'accoutumer au milieu. La vésicule biliaire lui fournirait d'ailleurs, d'après beaucoup d'auteurs (1), le refuge protecteur d'où l'infection pourrait renaître.

---

(1) A. Chauffard. — Leçons de la clinique médicale à l'Hôpital St-Antoine (Paris 1913).

La vésicule reste en effet souvent douloureuse, pendant la période d'apyrexie, qui précède la rechute; le microbe y a été parfois décelé et l'on sait que sa culture s'accommode fort bien du liquide biliaire.

Mais si le bacille peut repulluler dans l'organisme, c'est que l'immunisation est insuffisante.

Index opsonique. — L'index opsonique, par ses fluctuations, indique encore les défaillances de l'organisme.

Avant chaque poussée fébrile, comme dans la période de mieux qui précède une rechute, l'index opsonique faiblit, annonçant un état d'infériorité de résistance.

L'immunisation qui présente une lenteur exceptionnelle dans la fièvre typhoïde, subit des moments d'arrêt; elle est insuffisante, elle est encore intermittente.

Notre thérapeutique devra donc tendre :

1° à développer plus rapidement l'immunisation;

2° à faire croître cette immunisation d'une façon continue et sans arrêt.

CHAPITRE II

Favorisation de l'immunisation. — Sérothérapie Antigénothérapie

L'immunisation consistant en la production dans l'organisme d'anticorps bactéricides et antitoxiques, il sera nécessaire de fournir ces anticorps à l'organisme pour lui procurer l'immunité. Deux procédés s'offrent à nous pour cela : la sérothérapie et la vaccinothérapie.

§ 1. — Sérothérapie

La thérapeutique idéale serait, on le conçoit, de donner au malade l'anticorps organique, par conséquent dépourvu de toxicité et possédant au plus haut point le pouvoir microbicide. L'organisme n'aurait ainsi pas la peine de lui donner naissance, et, sans effort, sans réaction, sans affaiblissement du malade, l'immunisation serait obtenue, aussi complète qu'après la guérison naturelle de la maladie.

Èst-il possible d'avoir un tel anticorps ?

La chimie est bien loin de pouvoir nous le fournir.

C'est au sérum d'animaux hyperimmunisés qu'il faut le demander. Mais les anticorps ainsi obtenus ne peuvent être extraits des sérums qui les renferment et offrent tous les inconvénients de ces sérums.

La toxicité, bien que faible, du sérum, ne permet pas d'employer des doses considérables qui seraient parfois nécessaires.

La répétition des injections de sérum met en jeu le redoutable phénomène de l'anaphylaxie.

Les sérum renferment sans doute plus ou moins d'anticorps; il en est de très actifs, mais il en est dont le pouvoir est bien faible.

Pour la fièvre typhoïde, la préparation d'un sérum actif offre de grandes difficultés qui n'ont pas encore été surmontées à l'heure actuelle.

De nombreux essais de sérum ont été effectués ; nous ne mentionnerons que les plus importants : sérum de Rodet, sérum de Besredka, dont l'expérimentation n'est pas encore suffisamment poussée; mais auxquels certains auteurs reconnaissent dès à présent une réelle valeur; sérum de Chantemesse, dont la création marque une étape importante dans l'histoire de la sérothérapie antityphoïdique.

1) *Sérum de Rodet.* — Après avoir essayé avec Lagriffoul, des procédés divers d'immunisation sur le mouton et le cheval, Rodet arrêta sa technique aux injections intraveineuses de cultures liquides complètes chez le cheval. Ce sérum présente une préparation difficile et minutieuse, la production de son pouvoir immunisant est inconstante et sujette à de

grandes variations. Toutes ces difficultés n'arrêtèrent pas Rodet dans ses recherches et les résultats encourageants qu'il a obtenus, font prévoir que son sérum peut être appelé à occuper une place importante dans le traitement de la fièvre typhoïde, si les expérimentations en cours continuent à lui être favorables.

2) *Sérum de Besredka.* — Le sérum antityphique le plus récent et celui qui donne les plus belles espérances, est celui de Besredka. Mais son expérimentation, encore trop courte, ne permet pas de se prononcer sur sa valeur, ni même sur sa complète innocuité.

Ce sérum, préparé par l'hyperimmunisation du cheval au moyen de l'endotoxine puissante de Besredka et de bacilles virulents, pourrait bien causer des troubles graves dans un organisme intoxiqué, présentant plus que tout autre une tendance aux phénomènes anaphylactiques.

La fièvre typhoïde n'est-elle pas, en effet, la maladie anaphylactisante par excellence, comme le disent certains auteurs ?

Cette tendance à l'anaphylaxie se manifeste d'une façon frappante, à la période de début, par une phase dite de sensibilisation, dans laquelle le sérum présente un pouvoir favorisant pour l'infection (1).

Courmont, en 1897, mit en lumière ce pouvoir favorisant du sérum du malade, par son inoculation au cobaye, dont l'infection expérimentale devient alors toujours mortelle.

---

(1) P. Courmont. — Des propriétés acquises par le sérum au cours de la fièvre typhoïde. Archives de pharmacodynamie, vol. IV, 1897. Société de biologie, 24 juillet 1897. Rodet. — Académie des Sciences, 1903.

Rodet fit la même constatation pour le sérum d'animaux en voie d'immunisation.

Nous craindrions donc les effets d'un sérum trop actif, obtenu par une préparation trop intensive.

Si nous ne pouvons à présent nous prononcer au sujet du sérum de Besredka, il nous est possible d'avancer que les sérums préparés antérieurement ne présentent pas un pouvoir antitoxique et bactéricide assez développés.

3) *Sérum de Chantemesse.* — Le sérum de Chantemesse a paru donner de bons résultats entre les mains de son auteur. Son emploi remonte à 1903. A son sujet, nous répéterons la critique que formula Al. Wright, alors qu'il était témoin de ses effets favorables.

Le sérum de Chantemesse ne possède *in vitro* qu'un très faible pouvoir bactéricide, le pouvoir opsonisant seul s'y rencontre d'une façon bien nette. Sa préparation laisse penser qu'il renferme des proportions notables de la toxine soluble que Chantemesse injecte à l'animal producteur. Dès lors, pourquoi ne pas supposer, avec Wright, que c'est cette toxine qui agit, comme antigène, en provocant une réaction de défense chez le malade.

Ce n'est donc plus de la sérothérapie, c'est quelque chose de nouveau : une antigénothérapie déguisée.

Chantemesse ne s'en défend pas, il accepte cette façon de voir qui lui paraît des plus favorables à son sérum.

Si le sérum agit par la faible quantité de toxine qu'il renferme, cela n'enlève rien à sa valeur; mais si le sérum agit par son pouvoir antimicrobien, il

est fort possible que son mode d'action soit encore le même que celui d'un virus vaccin, le sérum libère en effet dans l'organisme l'endotoxine des microbes qu'il a détruits ou bactériolysés.

A notre avis, le sérum agissant comme un vaccin doit être rejeté, car si le mode d'action est le même, c'est le vaccin qui possède cette action au plus haut degré et de la façon la mieux définie et la plus mesurable; le vaccin n'a du reste pas les inconvénients des injections sériques.

Dangers d'anaphylaxie, insuffisance d'action, voilà les deux raisons qui nous feront écarter les sérums de la thérapeutique de la fièvre typhoïde.

§ 2. — Antigénothérapie

L'étude de l'action du sérum de Chantemesse nous a fait effleurer une thérapeutique nouvelle : l'antigénothérapie.

L'idée première de la sérothérapie, avait été d'introduire dans l'organisme des anticorps tout formés.

Ce dessein n'a pu être réalisé dans la fièvre typhoïde que d'une façon trop imparfaite.

Ne serait-il pas possible de faire produire l'organisme lui-même, les anticorps dont il a besoin ?

L'antigénothérapie nous paraît atteindre ce but.

Pasteur nous a appris à faire naître expérimentalement l'immunité. Il a immunisé l'individu sain. Par une méthode calquée sur la sienne, nous cherchons à immuniser l'individu malade.

Pasteur a défini les méthodes de la vaccination : Injectant des cultures microbiennes stérilisées, puis atténuées, à des doses progressivement croissantes,

il a habitué l'organisme à lutter victorieusement contre l'infection et a pu, sans dommage, injecter alors des doses fortes de microbes virulents, qui auraient provoqué d'une façon certaine la mort des sujets non préparés.

Chez l'individu ainsi vacciné, des corps antimicrobiens ont pris naissance; pour parler le langage des laboratoires :

« L'antigène a fait naître l'anticorps. »

Lorsque nous constatons dans le sérum du malade, comme c'est le cas dans la fièvre typhoïde, que des anticorps ne se produisent pas suffisamment, nous pouvons provoquer leur formation comme dans la vaccination.

Nous allons donc injecter au malade le virus même qui cause la maladie.

Ce virus antigène, se présente à nous sous forme de vaccins très variés : depuis la toxine microbienne et l'autolysat, qui ne renferment de microbes, même pas à l'état de cadavres, jusqu'au vaccin sensibilisé, où le microbe se retrouve vivant et capable de cultiver.

Ici, toute personne non habituée aux surprises de la science va se récrier : N'est-ce pas folie d'injecter au malade le microbe même qui cause son mal ?

Cette objection n'a qu'une apparence de fondement.

Rappelons tout d'abord l'opposition que souleva à ses débuts la vaccination pasteurienne. La vaccination n'introduisait-elle pas aussi dans l'organisme, des virus plus ou moins atténués ?

Personne ne songe plus aujourd'hui à s'en effrayer.

La vaccination antivariolique ne provoque-t-elle pas, encore actuellement, une crainte superstitieuse chez les peuples à civilisation arriérée.

Avant de considérer les dangers possibles qu'un examen soigneux des faits peut nous révéler dans l'antigénothérapie, nous allons examiner les avantages qu'elle semble théoriquement présenter.

Avantages théoriques de l'antigénothérapie

L'antigène fait naître l'anticorps. C'est un principe qui, sous sa formule abstruse renferme une loi biologique toujours confirmée par l'expérience.

L'antigène : c'est le microbe, c'est sa culture, c'est sa toxine. L'anticorps, c'est la substance organique qui combat le microbe, qui détruit sa toxine.

Dans la fièvre typhoïde, les anticorps prennent naissance trop tardivement, et en quantité trop souvent insuffisante. Fournissant l'antigène au malade, nous ferons naître l'anticorps déficiant.

Sophisme que tout cela, diront les esprits simplistes !

L'antigène ne fera pas naître d'anticorps chez le typhoïsant, puisque la maladie elle-même ne les développe pas tout d'abord. La maladie, n'est-ce pas la libération à profusion dans l'organisme de plus d'antigène qu'il n'est possible d'en injecter, microbes et toxines tout à la fois ?

Oui, mais il y a une grande différence entre les microbes et les toxines qui se répandent dans l'organisme en proie à l'infection éberthienne, et l'antigène tel que nous allons l'utiliser.

Cette différence capitale réside :

1° dans la vitalité du microbe et sa résistance à la bactériolyse.

2° dans la nature de la toxine.

Si les corps antimicrobiens ne naissent pas dans la fièvre typhoïde, c'est que le microbe présente une grande vitalité, une résistance encore plus grande et qu'il se soustrait longtemps, par des moyens que nous ignorons, à la bactériolyse.

Le sérum du typhoïsant ne présente en effet nullement le pouvoir de bactériolyser le microbe (Stern), Sanarelli). Ce pouvoir ne se manifeste, d'une façon intermittente (Widal) et faible que vers la fin de la maladie (Grübber et Durham, Pfeiffer et Kolle).

La bactériolyse n'est pas toujours le résultat de la défense organique, elle se produit d'elle-même dans diverses conditions. Un commencement de bactériolyse naturelle nous semble nécessaire pour déclancher les réactions organiques antimicrobiennes.

L'endotoxine fait naître la bactériolysine. — L'anticorps est strictement spécifique et propre à son antigène : la toxine fait naître l'antitoxine, donc la substance chimique seule qui forme le corps microbien, fera naître l'anticorps capable de s'unir à elle et d'anéantir par suite le microbe.

Si aucun microbe ne se bactériolyse tout d'abord spontanément d'une façon que nous ignorons, la réaction bactériolytique ne s'amorcera jamais.

Or, c'est cette bactériolyse initiale que nous allons simuler en injectant un vaccin contenant le produit d'une bactériolyse ou des microbes atténués ou sensibilisés, c'est-à-dire sur le point de subir cette réaction.

Notre antigène sera donc bien différent du microbe virulent, il n'aura pour seule ressemblance que de renfermer les substances chimiques qui forment le corps du microbe et que nous appelons endotoxines.

Le bacille typhique, lorsqu'il pullule dans l'organisme, y sécrète abondamment sa toxine.

Qu'une antitoxine prenne naissance ; on comprend qu'elle n'arrivera pas à neutraliser les quantités toujours renouvelées de toxine que déversera un bacille toujours vivace et rapidement multiplié.

La maladie durera tant que le microbe lui-même ne sera pas atteint.

Or, c'est lui-même qu'attaqueront les anticorps que fera naître notre antigène.

Cet antigène renferme en effet l'endotoxine qui fait naître les bactériolysines.

L'objection qui semblait avoir tant de poids tombe donc d'elle-même.

Nous n'ajoutons rien aux toxines qui existent déjà, nous n'ajoutons rien aux microbes virulents, nous ne fournissons à l'organisme que l'endotoxine nécessaire à amorcer la réaction de bactériolyse.

CHAPITRE III

L'antigénothérapie de la fièvre typhoïde

Pour faire naître les anticorps qui produisent l'immunisation, il faut introduire dans l'organisme des antigènes appropriés. Ces antigènes doivent être utilisés dans certaines proportions et selon certaines règles.

Nous allons examiner les vaccins qui représentent l'antigène, puis les doses et des méthodes d'utilisation des vaccins.

§ 1. — Les vaccins

Les vaccins, qui forment l'arme même de l'antigénothérapie nous paraissent avant tout devoir retenir notre attention.

On a imaginé de nombreux vaccins qui diffèrent notablement, dans leurs propriétés et leurs effets.

La base de la préparation de tout vaccin antityphoïdique est cependant toujours la même, c'est la culture du bacille d'Eberth.

Mais cette culture peut varier par *sa virulence* plus ou moins grande ou par l'espèce du microbe cultivé, si l'on admet plusieurs espèces pour le bacille d'Eberth, avec les auteurs des vaccins dits polyvalents.

Si les qualités propres de la culture donnent des vaccins différents, les vaccins peuvent encore varier selon la *façon dont ils utilisent la culture,* selon qu'ils renferment cette culture intégralement, ou qu'ils n'en contiennent qu'une partie : les corps microbiens par exemple.

Les vaccins diffèrent enfin par le *mode de stérilisation de la culture.*

Virulence de la culture

Pour immuniser les animaux producteurs de sérum, la bactériologie utilise les virus à virulence exaltée.

Le degré élevé de virulence est au contraire évité dans l'immunisation de l'homme.

Comme le prouvent les études de nombreux auteurs, l'immunité obtenue par un microbe à virulence faible ou même tout à fait nulle est tout aussi durable, tout aussi forte, au point de vue de l'immunisation individuelle, que celle qui serait produite par un microbe virulent.

Les microbes des vaccins antityphiques ne présentent pas toujours cette absence de virulence idéale; ils varient à ce point de vue dans de grandes proportions.

Nous comparerons les deux vaccins qui sont, en principe, les plus opposés pour la virulence des ger-

mes qu'ils renferment : l'autovaccin et le stockvaccin.

Autovaccin. — L'autovaccin est obtenu par la culture du microbe retiré de l'organisme même du malade. Ce microbe est évidemment virulent, puisqu'il a causé la maladie; sa virulence est encore entière puisque l'on vient de le recueillir dans l'organisme où il exerce ses ravages. Sa virulence peut être même considérable, puisque la maladie au début de laquelle il a été pris est peut-être même une maladie grave dont l'issue sera fatale.

Pour préparer l'autovaccin, on fait une hémoculture au début de la fièvre typhoïde, le bacille de cette hémoculture est repiqué en culture pure, et cette culture sert à préparer le vaccin. Ce mode de préparation a théoriquement le grand avantage de donner un vaccin absolument spécifique à l'espèce microbienne en cause.

Si l'on admet que le bacille d'Eberth présente des races bien distinctes, cet argument peut avoir quelque valeur.

L'autovaccin s'est cependant montré défectueux, au dire de ceux qui l'ont expérimenté, à cause de sa trop grande toxicité. Il donne au malade des réactions très violentes qui lui ont fait préférer, par Calisson et nombre d'auteurs, le stockvaccin.

Stockvaccin. — Le stockvaccin est préparé en grande quantité dans un laboratoire de bactériologie.

Il est préparé au moyen de souches bactériennes acclimatées aux milieux de culture artificiels et cultivées depuis un certain temps dans les laboratoires.

La virulence du microbe est bien connue et généralement très faible; elle s'est éteinte pendant les cultures successives et les vieillissements en milieux de culture.

Le stockvaccin peut être, du reste, formé par une espèce microbienne recueillie dans le pays même où il doit être utilisé, au commencement parfois de l'épidémie qu'il devra combattre. Sa spécificité peut donc être très souvent égale à celle de l'autovaccin.

Lorsque le stockvaccin ne présente pas la garantie de spécificité que nous venons d'énoncer, il peut se prêter aux attaques des partisans des vaccins polyvalents; mais ces attaques sont-elles fondées ?

Vaccin polyvalent. — A défaut d'autovaccin, certains auteurs préconisent un vaccin formé d'un grand nombre d'espèces microbiennes provenant des origines les plus diverses et ayant ainsi beaucoup plus de chances de renfermer l'espèce qui occasionne la maladie que l'on traite.

L'idée que ce vaccin polyvalent antityphoïdique a été manifestement calquée sur la théorie des sérums polyvalents du streptocoque.

L'unité de l'affection causée par le bacille d'Eberth ne suggérait cependant pas l'idée d'une analogie avec le streptocoque, dont les manifestations morbides sont si variées et si différentes !

Pour le streptocoque, le polymorphisme du microbe peut encore faire admettre des races différentes, puisque ce microbe qui est classé dans la catégorie des gramophiles peut aller jusqu'à présenter des races qui ne prennent pas le Gram.

Il n'y a rien de tel pour le bacille d'Eberth.

Le grossier bon sens parle d'ailleurs contre la pluralité des espèces du bacille d'Eberth : N'était-ce pas une notion anciennement connue que ceux qui avaient eu une fois la fièvre typhoïde, la contractaient rarement une seconde fois.

La première atteinte de fièvre typhoïde n'avait pourtant été causée que par une seule race bien distincte, si l'on admet la théorie de la pluralité; l'immunité obtenue pour cette race unique ne devrait donc pas garantir, comme le montre l'expérience, d'une façon si constante, le sujet contre une nouvelle infection.

Du reste, le vaccin monovalent s'est montré actif au point de vue prophylactique, dans les pays les plus différents, pour les épidémies les plus diverses.

Chantemesse l'a dit avec raison : (1)

« Les Anglais ont, depuis 15 ans, comme on sait, « une longue pratique de cette vaccination et ils ont « constaté que, quelle que fût la situation géogra- « phique des possessions britaniques, au Nord ou au « Sud, à l'Est ou à l'Ouest de leur empire, dans les « pays froids ou dans les régions tropicales, le vac- « cin monovalent leur avait donné partout exacte- « ment le même résultat, la même égale proportion « de succès partout. Au dernier Congrès de Londres, « Leishman a déclaré, après enquête, que la poly- « valence était, aux yeux du service de vaccination « antityphoïdique anglais, une complication dépour- « vue de valeur pratique. »

Si une espèce quelconque, qui entre seule dans la

(1) Chantemesse. — Sur la vaccination antityphique. Académie de Médecine, 3 mars 1914.

formation d'un vaccin, a une action égale dans les cas les plus différents, il devient inutile de chercher à composer les vaccins de souches différentes. Ces souches multiples, si nous ne leur reconnaissons plus de pouvoirs vaccinants différents, ne présenteront plus, à notre point de vue, que des différences de virulence. Le vaccin polyvalent n'est plus, à nos yeux, qu'un assemblage de souches microbiennes dont la virulence s'est trouvée atténuée à des dégrés différents.

Notre but étant d'obtenir un vaccin aussi peu toxique que possible, nous préconisons un stockvaccin formé d'une race unique mais bien connue et très atténuée.

Utilisation de la culture

Nous avons examiné les vaccins au point de vue de la virulence de la culture, voyons les variations qu'ils présentent d'après leur mode d'utilisation de la culture.

Une culture renferme trois ordres de substance :

un milieu de culture,

des substances sécrétées ou modifiées par les microbes,

des corps microbiens.

Les vaccins qui utilisent intégralement la culture renferment ces trois ordres de substance.

Certains vaccins ont été préparés dans le but d'exclure de leur contenu une ou plusieurs des substances indiquées.

Milieu de culture et toxine. — Les vaccins contenant le milieu de culture sont les plus répandus, étant les plus faciles à préparer.

Il est clair que le milieu de culture : gélose peptonée ou autre, n'est pas d'une présence désirable dans un produit qui doit être injecté à l'homme. Cependant le milieu de culture ne peut être éliminé sans éliminer avec lui la toxine sécrétée par le microbe; or, on a pu croire au début que la toxine pouvait avoir son utilité.

Chantemesse, dans ses premiers essais d'immunisation, chez l'animal, utilisa la toxine diffusible obtenue par filtration et centrifugation. On s'est aperçu très tôt que la toxine devait être rejetée de la vaccination de l'homme, auquel une préparation contenant des corps microbiens conférait seule l'immunité.

Culture intégrale. — Des cultures ont donc été employées intégralement pour la fabrication du vaccin et leur effet, dans la vaccination préventive, s'est montré des plus satisfaisant.

Pour la pratique de l'antigénothérapie, nous rejetons, autant que possible, tout vaccin qui contiendra la toxine ou le milieu de culture.

Ces deux substances sont sans action vaccinale, elles sont, de plus, nuisibles chez un malade.

La toxine microbienne est dangereuse, c'est à elle qu'il faut imputer les réactions violentes qui suivent l'injection de vaccin chez un malade.

Chantemesse l'a démontré : le typhoïsant présentant une tendance marquée à l'anaphylaxie, offre une sensibilité particulière pour la toxine du bacille d'Eberth. Cet auteur en a fourni la preuve la plus sûre par sa découverte de l'oculoréaction dans la fièvre typhoïde.

Le milieu de culture n'est pas moins à éviter, il

renferme des substances plus ou moins décomposées par la vie du microbe et qui doivent être considérées comme des déchets plutôt nuisibles.

Corps microbiens. — Les vaccins ne renfermant que les corps microbiens sont ceux que l'on doit préférer.

Leur préparation est, il est vrai, plus délicate.

Elle suppose la séparation par centrifugation des microbes de la culture, leur lavage dans une solution physiologique, suivi d'une nouvelle centrifugation.

Au point de vue théorique, leur valeur immunisante est la plus considérable, puisque l'andotoxine qu'ils renferment à l'état de pureté fait naître les bactériolysines. Au point de vue pratique, ils se montrent les plus inoffensifs et les moins toxiques.

Stérilisation

Pour stériliser la culture et la transformer ainsi en vaccin, différents procédés ont été mis en œuvre.

Antiseptiques. — Divers antiseptiques ont été employés, nous les classerons en antiseptiques stables et antiseptiques volatiles.

L'acide phénique est le type des premiers.

Comme tous les antiseptiques forts, il produit une stérilisation complète et très constante, qui donne toute sécurité.

Mais les antiseptiques de ce genre ne dépassent-ils pas le but ?

En détruisant la vitalité du microbe, ne vont-ils pas jusqu'à modifier sa substance propre ?

L'acide phénique est employé comme mordant en

bactériologie, pour colorer plus facilement le protoplasma microbien qu'il a profondément modifié.

Il décompose partiellement ou transforme le corps microbien.

Nous cherchons dans un vaccin des microbes facilement bactériolysables, pouvant dégager aisément leur endotoxine; rien de tel pour les microbes traités par l'acide phénique. Les microbes ainsi traités sont pour ainsi dire tannés; ce sont des particules de protoplasma fixées, transformées et qui ne livreront plus leur endotoxine, si cette endotoxine n'est pas elle-même complètement modifiée.

Les antiseptiques fixes, comme l'acide phénique, restent d'ailleurs dans le vaccin qu'ils ont servi à préparer et avec lui sont introduits dans l'organisme, ce qui peut n'être pas sans inconvénients.

Vincent a donc eu l'ingénieuse idée d'utiliser, pour la stérilisation, l'éther, dont la volatilité permet la complète extraction du milieu soumis à son action.

La culture, après un mélange et un contact suffisant, avec cet excellent microbicide, en est entièrement débarrassée par un séjour dans le vide, à une température peu élevée, mais suffisant à sa volatilisation.

De la même façon le chloroforme a été utilisé, ainsi que d'autres corps volatiles appartenant à la classe des anesthésiques.

Ces antiseptiques auraient sur l'acide phénique l'avantage de pouvoir être retirés du vaccin; ils conserveraient mieux, d'autre part, les propriétés vaccinantes du virus, bien que ces antiseptiques aient sur les corps microbiens un pouvoir fixateur, utilisé en bactériologie et qui les fait tomber sous la critique

énoncée pour l'acide phénique et les antiseptiques forts.

Agents physiques. — Les procédés de stérilisation par les agents physiques se présentent avec une apparence de simplicité et de sécurité très grande.

Ils empruntent leurs moyens d'action aux rayonnements placés aux deux extrémités du spectre :

radiations chimiques ou ultra-violettes dans le vaccin irradié,

radiations thermiques dans le vaccin chauffé.

Vaccin irradié. — Les radiations lumineuses ont, comme on le sait, un pouvoir microbicide. Celles dont l'action est la plus intense sont les radiations violettes et ultra-violettes, qui ont, de plus, la propriété de ne pas élever la température du milieu irradié.

Reinaud, utilisant les radiations ultra-violettes pour la stérilisation de la culture, espéra éviter la critique adressée à la stérilisation par le chauffage, de détruire en partie le pouvoir vaccinant du virus.

Cette critique, si elle est fondée pour la stérilisation par le chauffage, doit l'être pour la stérilisation par les rayons ultra-violets.

Si les rayons caloriques décomposent l'endotoxine, les rayons ultra-violets doivent la décomposer tout autant. Ne sont-ils pas, en effet, compris dans la région du spectre appelée « spectre chimique », à cause de la puissance particulière de ces rayons, pour dissocier les composés chimiques.

Les corps peu stables des virus doivent souffrir tout autant des rayons ultra-violets que des radiations caloriques.

Vaccin chauffé. — Les radiations thermiques sont utilisées dans le chauffage qui est le mode de stérilisation le plus ancien et le plus à la portée de tous.

Le chauffage a été employé au début, à haute température. Les premiers vaccins étaient stérilisés à 100° et 120°.

On a reconnu que ces hautes températures détruisaient les substances vaccinantes.

Le chauffage a été abaissé à 60° et même à 56°; cette température étant maintenue 6 à 8 heures.

Les vaccins chauffés donnent, pour la vaccination préventive, d'excellents résultats; ils ont le tort, pour l'antigénothérapie, d'être généralement formés de cultures complètes.

Vaccin sensibilisé. — Il est enfin un vaccin dont le mode de stérilisation frappe particulièrement l'attention : c'est le vaccin sensibilisé de Besredka.

Dans ce vaccin, les corps microbiens extraits de la culture et lavés, ne sont ni chauffés ni irradiés, ce qui pourrait détruire quelques-uns de leurs principes vaccinants, ni stérilisés par les antiseptiques, dont l'action ne paraît pas plus favorable. Ces bacilles sont vivants et peuvent cultiver; mais ils ont été traités par un sérum antityphique très actif décomplémenté.

Le complément thermolabile a disparu du sérum à la suite d'un chauffage d'une demi-heure à 56°.

Le sérum décomplémenté ne produit plus la bactériolyse des bacilles soumis à son action; mais ces bacilles fixent la sensibilisatrice thermostable que renferme encore le sérum.

Ces bacilles sont sensibilisés.

Lorsque de tels bacilles sont mis en présence d'un sérum quelconque, le complément de ce sérum produit la bactériolyse. Les bacilles vivants, sensibilisés, du vaccin de Besredka sont donc anéantis dès leur introduction dans l'organisme.

Ils sont prêts à subir cette bactériolyse physiologique, qui se rapproche idéalement de la bactériolyse des immunisés et qui est la plus propre à provoquer les réactions d'immunisation.

Le vaccin de Besredka est plus facile à contrôler qu'aucun autre au point de vue de sa bonne fabrication : Il suffit d'en mettre une goutte sous le microscope, entre lame et lamelle et de faire passer, par capillarité, une goutte de sérum quelconque. Le complément ainsi apporté, provoquera la bactériolyse des corps microbiens, ce qui renseignera immédiatement sur la bonne préparation du vaccin.

Ayant passé en revue le principe de la préparation des différents vaccins, nous pouvons discerner quel sera le vaccin préférable pour la pratique de l'antigénothérapie :

1° Il suffira que ce vaccin soit formé d'une seule souche microbienne, mais très atténuée.

2° Il devra être libéré de toute trace de toxine microbienne et de milieu de culture.

3° Il sera stérilisé par un procédé quelconque, à l'exclusion des antiseptiques fixes et d'un chauffage trop élevé.

Le vaccin qui remplit le mieux ces conditions est le vaccin de Besredka, sur lequel nous allons d'ailleurs revenir.

§ 2. — Méthodes d'inoculation

Voie d'introduction du vaccin

Trois méthodes ont été employées pour l'introduction du vaccin dans l'organisme. Il ne peut du reste pas en exister d'autre. La voie buccale paraissant contre-indiquée à cause des transformations possibles dans l'estomac, les portes d'entrées pour le vaccin se réduisent : à la voie rectale, intraveineuse, et hypodermique.

Voie rectale. — Courmont et Rochaix ont administré le vaccin en lavements avec certain succès. Cet exemple n'a pas été suivi. L'administration par la voie rectale ne paraît pas, du reste, le meilleur mode d'introduction du vaccin.

L'absorption rectale n'est, en effet, ni assez constante, ni assez nettement définie, pour donner à l'ingestion du vaccin la précision qu'elle doit avoir.

Voie intraveineuse. — Peu employée, à cause de la crainte de réactions trop violentes, la voie intraveineuse a été utilisée par Thiroloix et Bardon.

Les deux cas que publient ces auteurs, bien que favorablement influencés, présentèrent tout d'abord des réactions d'une extrême violence, avec frisson et élévation de la température à 40°,6. Tiroloix et Bardon ont émis l'idée que la vaccination intraveineuse serait d'un excellent usage au moyen de doses très faibles et répétées.

Encore faudrait-il un vaccin idéalement inoffensif pour éviter les réactions particulièrement vives dans l'utilisation de cette voie.

L'injection intraveineuse ne nous paraît donc pas pratiquement utilisable à l'heure actuelle.

Voie hypodermique. — La voie hypodermique est la plus employée. Elle permet d'introduire dans l'organisme des quantités définies de vaccin. Le tissu conjonctif sous-cutané présente un excellent milieu d'absorption et prévient, d'autre part, les réactions trop violentes en rendant plus régulière et moins brusque la diffusion du vaccin injecté.

Des doses

Un des points les plus délicats et des plus essentiels, consiste à fixer les doses d'antigène à injecter. Nous manquons du critérium nécessaire pour déterminer dans chaque cas particulier la *dose opportune,* c'est-à-dire celle qui favorisera dans le temps minimum et dans les proportions les plus utiles, la production d'anticorps dans l'organisme malade.

Des doses trop faibles seront inutiles; des doses trop fortes risqueront de déverser dans un organisme dont on ignore le degré exact de sensibilisation, des quantités exagérées de toxines qui pourront ajouter leurs effets nocifs à celles déjà élaborées du fait même de la maladie. Ces doses devraient théoriquement varier suivant le moment de la fièvre typhoïde où elles seront injectées; elles devraient aussi varier suivant la gravité de l'infection, suivant l'état général du malade.

Il est évident qu'une longue expérience pourra seule contribuer à fournir aux praticiens ces précisions qui manquent encore. Mais quant à présent, il ne faudra jamais se départir de ce principe général, qu'en présence de formes graves, ataxo-adynamiques, qu'en présence de formes traitées tardivement, où la sensibilisation de l'organisme est certainement portée à son maximum, il ne faudra user que de doses modérées.

Les doses faibles ont été adoptées notamment par Pétrowitch (20 à 30 millions), Chantemesse (30 à 60 millions), et d'OElsnitz.

Le plus grand nombre utilisent des *doses moyennes* variant entre 100 et 500 millions : Thiroloix (200 millions), Josué et Belloir (200 millions), Vincent (400 millions), P.-E. Weil, Variot, etc.

Les *doses fortes* (500 millions à 2 et 3 milliards, ont été employées par notre maître, le Professeur Ardin-Delteil et ses collaborateurs Nègre et Raynaud, par Boinet, Hirtz et Gauchery.

Moment favorable a l'intervention

Selon l'époque de la maladie considérée, des doses différentes semblent devoir être employées.

Au début, l'organisme ne présente pas encore de sensibilisation pour le virus typhique. C'est cette courte période qu'il faut saisir pour injecter les doses massives de vaccin, que l'on ne poursuivra pas longtemps.

Ardin-Delteil, Déléarde et Netter ont suivi à peu près cette technique, faisant trois à quatre injections massives dans les tout premiers jours de la maladie, Ardin-Delteil laissant une période de 3 jours entre

chaque injection, Déléarde et Netter répétant l'injection à vingt-quatre heures d'intervalle.

D'une façon générale,les auteurs sont d'accord pour recommander l'intervention au début de la maladie.

Certains emploient des doses décroissantes à mesure que la sensibilisation est sensée se développer (Thiroloix, Josué et Belloir, Netter, Vincent), d'autres, au contraire, des doses croissantes, commençant par des doses faibles afin de vérifier la susceptibilité du sujet. (Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, 1/2 ou 1 cmc, le premier jour, 1ou 2 cmc. le quatrième, 2 ou 3 cmc. le septième). P.-E. Weil, 1/4 cmc. le premier jour, 1/2 cmc. le deuxième, 1 cmc. le troisième.

Dans la maladie avancée, des accidents sont à craindre avec des doses élevées; certains auteurs préconisent même l'abstention complète.

Variot, Grenet et H. Dumont ont, au contraire pratiqué l'antigénothérapie au milieu et à la fin de la maladie, pour hâter la terminaison; ils préconisent l'intervention à une période quelconque. Les cas relatés par ces auteurs présentent une évolution favorable, bien que traités à une époque avancée par des injections, peu nombreuses il est vrai, de vaccin de Vincent, à la dose de 1/2 à 1 cmc, que nous considérons comme élevée, puisqu'elle correspond à 1 ou 2 milliards de bacilles.

Il semble donc inutile de donner une règle absolue : l'espacement, comme la progression des doses, le maintien de la même dose ou la diminution des doses ne doivent pas être érigés en règle inflexible ; il faut ici se plier aux circonstances et, suivant les effets produits, rapprocher ou espacer, augmenter ou diminuer, pour frapper plus ou moins fort, suivant

que les phénomènes observés commandent l'une ou l'autre ligne de conduite, ou se maintenir à la dose initiale reconnue suffisante et utile, D'autre part, les effets produits n'étant pour ainsi dire jamais immédiats, nous estimons, nous rangeant en cela à l'avis de notre maître, le Professeur Ardin-Delteil, qu'il est inutile de rapprocher les doses et de les répéter coup sur coup, avant d'avoir pu aprécier leur action positive ou négative.

Une très grande part est donc laissée au sens clinique de l'expérimentateur. Il est possible, cependant, avec le plus grand nombre d'auteurs, quant au moment de l'intervention, de préconiser le début de la maladie. L'antigénothérapie donnera dans ce cas son maximum d'efficacité et sa plus certaine innocuité.

Dans le cours de la maladie, il est bon d'observer une certaine prudence, tant qu'il n'aura pas été découvert d'autres vaccins que ceux dont nous disposons actuellement, dont la toxicité n'est pas négligeable et qui sont susceptibles d'amener des réactions parfois dangereuses.

CHAPITRE IV

Les dangers possibles de l'antigénothérapie et les accidents qui lui sont imputés

Si de nombreux auteurs se sont déclarés favorables à l'antigénothérapie, cette thérapeutique n'en a pas moins été l'objet de critiques sévères.

Des accidents graves lui ont été attribués, certains sont peut-être dûs à l'application d'une thérapeutique trop active à des sujets dont la susceptibilité n'avait pas été suffisamment étudiée; le plus grand nombre a été mis sur le compte de l'antigénothérapie à la suite d'observations insuffisantes, suivant la règle un peu simpliste que les anciens énonçaient : *post hoc ergo propter hoc.*

Avant d'aborder les objections qui nous paraissent les plus sérieuses, nous voulons d'abord faire justice de deux objections que l'éminence de leurs auteurs nous empêche de passer sous silence.

Hémorragie et perforations intestinales. — Plusieurs cas d'hémorragies intestinales ont été relatés par Thiroloix et Bardon, de même que par Sacquépée et Chevrel, qui en font un grief à l'antigéno-

thérapie; ces derniers ayant même énoncé cette objection dans la séance de l'Académie de médecine du 20 mai 1913.

Cet accident ne nous paraît avoir avec l'antigénothérapie qu'un rapport de pure coïncidence.

En dehors de toute antigénothérapie, ne remarque-t-on pas que certaines épidémies se signalent par la fréquence des hémorragies et des perforations intestinales.

L'ulcération de la plaque de Peyer nous semble, en effet, tenir à une cause sur laquelle le vaccin ne doit pas avoir une influence directe; l'étude de Loris Mélikoff nous éclaire grandement à ce sujet.

Loris Mélikoff (1) nous apprend que, si le bacille d'Eberth cause la septicémie typhoïdique, les ulcérations intestinales sont dues à un anaérobie nécrosant, le « satellitis », dont le développement est favorisé par le bacille d'Eberth.

La maladie présentera donc une tendance aux accidents intestinaux chez les sujets porteurs de satellitis. dans une région infestée de satellitis. Que l'antigénothérapie accentue une tendance déjà existante, c'est une chose qui n'est nullement démontrée.

L'usage de l'antigénothérapie ne devrait, en tout cas, subir de restriction que dans les régions qui se signalent soit par la présence du satellitis chez les malades, soit par la fréquence habituelle des accidents intestinaux.

Rupture de la rate. — Vincent signale la splénomégalie chez les malades traités par le vaccin; Fraenkel,

(1) Loris Melikoff. — Annales de l'Institut Pasteur, 25 juillet 1913.

le premier, constata la rupture de la rate, qui est encore dénoncée par Sacquépée et Chevrel.

On serait à l'abri de cet accident, rare d'ailleurs, au dire de Sacquépée, par la précocité du traitement.

Cet accident semble avoir une corrélation avec l'anaphylaxie qui se manifeste à la phase négative et serait justiciable des mêmes mesures de précaution.

Or, comme nous allons le voir, les dangers possibles de la phase négative peuvent être évités.

Phase négative. — Au début de son expérimentation, aujourd'hui considérable, de la vaccination antityphoïdique, Vincent avait cru remarquer que le vaccin pouvait offrir certain danger en temps d'épidémie.

L'individu exposé au contage pouvait, semblait-il, contracter plus facilement la maladie lorsqu'il venait de recevoir la première injection de la série vaccinale, l'individu en incubation voyait apparaître plus précoces et plus bruyants les phénomènes morbides.

Si les injections immunisantes ont, au début d'une vaccination, une influence favorisante pour l'infection, ne vont-elles pas causer, dans la maladie déclarée, une aggravation des symptômes ?

L'expérience nous apprend qu'il n'en est rien, dans la majorité des cas.

Vincent a reconnu (1) que la phase négative ne présentait pas le danger que l'on avait cru tout d'abord.

La phase négative répond cependant bien à une réalité; elle correspond à un phénomène d'anaphylaxie et représente bien un danger qu'il faut éviter.

Au cours de l'immunisation expérimentale, comme

(1) Vincent. — Académie des Sciences, 10 mars 1913.

au cours de la maladie, on constate une période, qu'on peut identifier à la phase négative, dans laquelle le sérum du sujet présente un pouvoir favorisant pour l'infection (1).

Courmont et Rodet, qui ont étudié le pouvoir favorisant, ont montré sa parenté avec l'anaphylaxie.

Chantemesse a mis encore en lumière cet état anaphylactique du typhoïsant, par la découverte de l'*ophtalmoréaction,* pour la toxine éberthienne (2).

Mais, nous dit Chantemesse, si l'état anaphylactique du typhoïsant se manifeste pour toute sorte de produits toxiques, c'est pour la toxine d'Eberth qu'il se manifeste au plus haut point, come le prouve l'ophtalmoréaction.

La phase négative est, avant tout, une phase d'anaphylaxie à la toxine.

Cette phase va en croissant au début de la maladie, et donne au malade une sensibilité de plus en plus grandevis-à-vis des toxines du bacille d'Eberth; on l'appelle parfois phase de sensibilisation.

Si cette phase présente chez certains sujets, un réel danger, il est possible au clinicien de l'éviter.

1° La phase négative étant une phase d'anaphylaxie pour la toxine, son action se fera d'autant moins sentir qu'on utilisera un vaccin moins toxique et mieux libéré des toxines microbiennes.

---

(1) Courmont. — La phase négative. *Presse médicale*, (21 octobre 1911).

Courmont. — Des propriétés acquises par le sérum au cours de la fièvre typhoïde, cité, p. 9.

Rodet, cité p. 9.

(2) Chantemesse. — L'ophtalmoréaction dans la fièvre typhoïde. Soc. Méd. des Hôp. (4 juillet 1913).

Comme l'ont prouvé Ehrlich, Behring et Frankel; Bouchard et Charrin, Roux, etc., le pouvoir vaccinant est totalement indépendant du pouvoir toxique. On peut donc concevoir un vaccin très actif tout en étant formé de bacilles très atténués et très peu toxiques. D'autre part, comme nous l'avons dit à propos des vaccins, la toxine microbienne et les produits élaborés par le microbe doivent être soigneusement écartés.

Le vaccin qui répondra le mieux à nos desiderata permettra, dans la plus grande mesure, d'éviter la phase négative.

2° Il est une façon plus simple d'éviter la phase négative, c'est d'agir avant qu'elle n'ait eu le temps de devenir intense.

Notre maître, le Professeur Ardin-Delteil, Sacquépée et Chevrel, etc., préconisent une action énergique à la période tout à fait initiale de la maladie; la sensibilisation est alors faible et l'antigénothérapie donne son maximum de succès.

Intoxication surajoutée. — Si la phase négative, d'ailleurs inconstante, peut être évitée, on a fait le reproche au vaccin d'apporter un surcroît de produits toxiques dans un organisme déjà fortement intoxiqué.

Des cas de myocardites mortelles sont rapportés par Hutinel, dans le *Bulletin de la Soc. de Pédiatrie,* à l'appui de cette opinion. Ces cas ne nous semblent pas probants. Un certain degré de myocardite existe toujours chez les typhiques graves; dans ces cas, l'antigénothérapie prudemment conduite ne semble augmenter ni les faux-pas du cœur, ni la faiblesse des contractions et l'assourdissement du second bruit.

La tendance à la myocardite est indépendante de

toute thérapeutique, la prudence du clinicien doit être mise en éveil par ses premiers symptômes. L'antigénothérapie ne doit pas empêcher, dans ces cas, l'usage de la thérapeutique habituelle et des toniques cardiaques.

Le vaccin ne peut pas, en effet, être utilisé comme un médicament héroïque dans une myocardite, les toniques ordinaires sont seuls utilisables dans une défaillance du cœur, qui va parfois jusqu'à la lésion histologique du muscle.

Mais cette myocardite préexistente et souvent en voie d'évolution, n'est nullement favorisée par le vaccin, on la voit, au contraire, s'atténuer rapidement au cours du traitement antigénothérapique.

Il faut reconnaître cependant que tous les vaccins n'ont pas le même degré d'innocuité; l'usage d'un vaccin à bacilles insuffisamment atténués et contenant la toxine microbienne, pourrait bien se prêter à la critique d'une intoxication surajoutée; un tel vaccin paraît avoir un effet défavorable sur un cœur défaillant.

Par un vaccin convenablement préparé, par une thérapeutique symptomatique, d'un éclectisme éclairé, nous croyons être à l'abri de l'intoxication surajoutée et du collapsus cardiaque causé par les toxines.

Si le danger d'intoxication par le vaccin a pu retenir notre attention, une dernière objection nous reste à mentionner, bien qu'elle n'ait aucun poids pour tous ceux qui se sont occupés de la préparation des vaccins.

Danger d'infection. — Les bacilles contenus dans les vaccins ne pourraient-ils pas repulluler dans l'organisme et y causer une nouvelle infection ?

On pourrait remarquer que les bacilles très atténués des vaccins ne produiraient jamais une infection grave; mais cette hypothèse ne peut pas être envisagée.

Les bacilles de tous les vaccins stérilisés par des procédés quelconques ne doivent plus cultiver, le contraire serait l'effet d'une grossière faute de technique, qu'un contrôle sévère rend impossible.

L'objection ne persiste que pour le vaccin vivant de Besredka, dont les microbes cultivent en milieu artificiel. Mais les bacilles de ce vaccin sont, ne l'oublions pas, dans l'impossibilité absolue de cultiver dans l'organisme; ils sont bactériolysés dès qu'ils y sont introduits.

Etant sensibilisés, ces bacilles sont détruits dès qu'ils arrivent au contact du sérum qui porte en lui le complément.

Il n'y a donc aucune chance de voir un bacille cultiver dans un sérum qui le bactériolyse.

De tous les dangers imputés à l'antigénothérapie, un seul nous paraît donc devoir être retenu :

les accidents réactionnels de la phase négative.

Or, ces accidents, inconstants d'ailleurs, nous pouvons les éviter par deux moyens :

1° Usage d'un vaccin convenablement préparé;

2° Intervention thérapeutique au début de la maladie, avant la formation d'une sensibilisation considérable.

CHAPITRE V

Résultats obtenus

§ 1. — Effets de l'antigénothérapie.

Nous ne pouvons mieux faire que d'emprunter à l'étude de notre éminent maître, le Professeur Ardin-Delteil, la façon de voir qu'il a exprimée à ce sujet et que nous partageons entièrement, ainsi que les données qui ressortent de ses expérimentations, auxquelles nous avons été assez heureux d'assister dans ses services.

« L'antigénothérapie a paru inoffensive à tous ceux « qui l'ont employée avec *prudence*. C'est surtout « dans les cas où l'on se trouve en présence d'un ma- « lade fortement infecté qu'il faut agir avec circons- « pection, pour ne pas jeter le désarroi dans les ré- « actions de défense, et d'éviter d'aggraver le mal.

« Les réactions provoquées par les injections d'an- « tigène sont *locales ou générales*.

« *Les réactions locales* ne diffèrent guère de celles « que l'on observe au cours de la vaccination anti- « typhique. Endolorissement plus ou moins marqué

« de la région injectée, légère tuméfaction, rougeur « plus ou moins accentuée avec sensation prurigi- « neuse légère ; quelquefois tuméfaction des gan- « glions où se jettent les lymphatiques de la région.

« Thiroloix a cité un exemple de réaction locale « énorme : tuméfaction du volume d'une orange, très « douloureuse, avec traînées lymphatiques vers l'ais- « selle. (Autovaccin stérilisé au chlorure d'éthyle).

« Les *réactions générales* sont quelquefois nulles, « dans les cas où l'antigénothérapie paraît n'avoir « aucune action sur la maladie.

« Dans les cas favorables, les modifications de l'é- « tat général apparaissent plus ou moins rapidement, « suivant les observations.

« Dans certains cas l'amélioration survient avec « une rapidité déconcertante.

« La guérison arrive souvent chez les malades avec « une telle rapidité, dit P.-E. Weil, qu'alors que la « température, le fonctionnement du tube digestif, « l'état général sont redevenus normaux, on peut « constater encore des taches rosées et du gonfle- « ment de la rate. Ce sont là des phénomènes inha- « bituels de l'évolution de la fièvre typhoïde ordi- « naire. » Grenet a cité l'observation d'une malade « qui, injectée tardivement au cours d'une rechute « grave, fit une défervescence brusque et réalisa une « guérison presque subite « qui ne peuvent pas ne « pas être dues à la vaccinothérapie ».

« C'est habituellement deux ou trois jours après « les injections d'antigène que les signes généraux « se modifient. La prostration diminue ou disparaît, « le malade sort de sa torpeur, la céphalée s'atténue « ou disparaît, l'œil devient plus vif, le malade re-

« prend intérêt à ce qui l'entoure; le délire, s'il exis-
« tait, disparaît, l'adynamie ou l'ataxo-adynamie font
« place à un tableau plus rassurant. Cette améliora-
« tion frappante de l'état général survient dans un
« très grand nombre de cas, même dans les graves,
« alors même qu'aucune défervescence ne se pro-
« duit et que la marche générale de la maladie n'est
« pas abrégée. La langue devient humide, le météo-
« risme abdominal diminue, parfois même l'appé-
« tit reparaît d'une façon précoce .Parfois on peut
« observer chez les typhiques constipés une diarrhée
« temporaire (d'OElsnitz).

« Dans l'ensemble, l'état digestif s'améliore.

« Une *diurèse franche,* plus ou moins abondante
« s'installe rapidement, quelquefois dans les vingt-
« quatre heures qui suivent l'injection. D'OElsnitz a
« observé une albuminurie discrète qui disparaît au
« bout de quelques jours.

« Le *pouls* s'accélère passagèrement après l'injec-
« tion pour retomber le lendemain à une rapidité
« moindre. Les bruits du cœur deviennent moins
« sourds, mieux frappés, alors que le pouls reste en-
« core un peu mou et discret. Vincent signale une
« élévation possible de la *pression sanguine* mesurée
« par quelques millimètres.

« Le *foie* peut subir une tuméfaction transitoire
« portant sur le lobe gauche et la région avoisinant
« la vésicule biliaire; il y aurait même hypersécré-
« tion biliaire.

« La *rate* réagit d'une façon assez constante et su-
« bit une augmentation de volume variable. Cette
« tuméfaction splénique serait pour ainsi dire la rè-
« gle lorsqu'on emploie l'autolysat de Vincent. Cet

« auteur la rencontre dans 94 0/0 des cas, et fait de « cette spléno-réaction (faible, moyenne ou forte), un « phénomène spécifique, en quelque sorte pathogno- « monique, pouvant constituer un véritable spléno- « diagnostic.

« Cette spléno-réaction est beaucoup moins mar- « quée ou nulle avec les vaccins bacillaires.

« Divers auteurs ont noté des poussées de taches « rosées lenticulaires survenant après les injections, « P.-E. Weil).

« D'OElsnitz a constaté dans les cas favorables la « production d'une hyperleucocytose (1).

« *L'action sur la température* se traduit par une « légère élévation thermique, rarement accompagnée « de frissons, pouvant parfois atteindre 1° ou 1°5; « cette élévation passagère fait bientôt place à une « descente plus ou moins rapide de la courbe. C'est « tantôt une défervescence brusque, tantôt la trans- « formation d'un type continu fébrile en type inter- « mittent (comme si l'injection hâtait la production « du stade amphibole), tantôt une descente progres- « sive et précoce de la température.

« Dans beaucoup de cas, il semble que l'on ait « transformé la maladie en fièvre typhoïde abortive, « tant le changement est rapide et accentué. C'est

(1) Nous devons ajouter que pareil fait a été constaté par Daretti, qui sur 14 cas, observa 11 fois une leucocytose franche, s'élevant brusquement jusqu'à atteindre parfois le chiffre élevé de 10.000 leucocytes ; mais baissant rapidement pour reprendre ensuite une ascension continue, semblable à celle des convalescences ordinaires et coïncidant avec une amélioration de tous les symptômes.

« surtout chez les enfants que sont obtenus ces ré-
« sultats si satisfaisants. »

§ 2. Résultats constatés par les auteurs

Nombreux ont été les auteurs qui ont expérimenté l'antigénothérapie. L'opinion qu'ils s'en sont faite est presque toujours favorable.

Nous avons emprunté à Netter, en la complétant, la statistique de ces expérimentations.

Sans vouloir juger la méthode sur une statistique comme celle-ci, nous pouvons en déduire toutefois une indication en sa faveur.

Les 1.557 cas qu'elle comprend ont donné 84 décès et 62 rechutes, soit 5,39 0/0 de décès, 3,97 0/0 rechutes; ces chiffres sont bien inférieurs à ceux que nous avons relevés sur un grand nombre de statistiques anciennes qui donnent, pour la fièvre typhoïde, 8 0/0 de mortalité et 6 0/0 de rechutes.

Mais la conclusion générale favorable à l'antigénothérapie ne nous permet pas d'induire un jugement sur les différentes méthodes mentionnées dans la statistique.

Les épidémies de fièvre typhoïde présentant des caractères de gravité très variables, certains auteurs ont pu avoir affaire à des formes de maladie plus ou moins meurtrières.

Pour pouvoir attribuer d'une façon sûre à la thérapeutique employée le nombre plus élevé des guérisons, Dufour a proposé aux expérimentateurs de partager dans une même épidémie, les malades en deux classes : l'une d'elles devant être soumise à l'antigénothérapie, l'autre traitée par les méthodes anciennes, servant de témoin.

STATIS

AUTEURS	DATES de publi-cations	CAS	DÉCÈS	RECHU-TES	VACCINS
Eug Fraenkel.....	1893	57	5	»	Culture en bouillon de thymus de 3 j. stérilisée à 63°
Petruschky.....	1902	17	0	0	Culture stérilisée par la chaleur + serum antityphique
Richardson	1907	21	2	1	Extraits des cultures de Vaughan
	1908	19	»	1	Id.
	1912	28	»	5	Id.
Pescarolo et Quadrone	1908	20	»	»	Cultures vivantes de 15 jours à 20 jours chauffées de 45° à 50°
Illeman	1908	1	0	0	Culture stérilisée par la chaleur
Waters et Eaton....	1909	30			
	1909	4	2	5	Cultures stérilisées par la chaleur
	1911	35			
Semple.....	1909	9	2	2	Cultures stérilisées par la chaleur
	1912	51			Auto puis stockvaccin
Smallman.....	1909	36	3	»	Id.
Kennedy	1909	1	0	0	Culture stérilisée par la chaleur
Behreud,.....	1909	12	0	»	Id.
Nichols	1909	11	0	2	Id.
French.....	1909	1	0	0	Id.
Ramsburg.....	1909	1	0	0	Id.
Raffin.....	1909	1	0	0	Id.
Wood.....	1909	1	0	0	Id.
Pollak.....	1909	1	0	0	Autovaccin
Wilson.....	1910	6	0	0	Id.
Sappington.....	1910	22	3	»	Culture stérilisée par la chaleur
Martin.....	1910	2	1	0	Id.

TIQUE

DOSES	NOMBRE D'INJECTIONS	AUTEURS
1/2 cm³ à 1 cm³	Toutes les 48 heures moyenne 4 injections	Favorable.
10 à 20 millions de bacilles	2 fois par jour	Adjuvant thérapeutique.
Id.	»	Diminue la proportion des rechutes.
10 à 100 millions	»	Modifie peu la mortalité.
Id.	»	
1/2 cm³	Pendant 4 7 jours	Favorables.
1.000	Id.	Effet douteux.
25 à 30 millions	Souvent répétées. Intervalles variables	Favorables.
8 à 30 millions	Id.	Très favorable.
100 millions	Id.	Id.
100, 300 et 35 millions	Tous les 3 jours	Trés favorable.
50 millions	Tous les 4 jours	Très favorable.
»	»	Favorable.
»	»	Effet douteux.
»	»	Favorable.
800 millions	»	»
»	»	»
»	»	Diminue la durée.
»	»	Favorable.
250 à 500 millions	1 à 3 injections	Id.
5 à 20 millions	Tous les 2 jours, moyenne : 8 injections	Favorable.
»	»	Douteux.

Statistique

AUTEURS	DATES de publication	CAS	DÉCÈS	RECHUTES	VACCINS
Hollis	1910-11	51	2	8	Cultures chauffées
Simons	1911	6	1	»	Id.
Sadler	1911-12	92	9	»	Id.
O'Connor	1911	1	0	0	Id.
Callison	1911	14	5	1	Stockvaccin
Id.	1912	24			Id.
Meakins et Foster	1911	41	1	1	Id.
Mac Laughlin	1911	13	0	0	Culture chauffée
Anders	1911	8	0	1	Culture stérilisée par la chaleur
Duncan	1911	6	0	7	Id.
Elliot	1911	3	0	0	Id.
Fletcher	1911	14	2	1	Id.
Renaud	1912	4	»	»	Culture stérilisée par les rayons ultraviolets
Ardin-Delteil	1911	20	3	4	Vaccin phéniqué et autovaccin
Id.	1912-13	51	2	3	Vaccin sensibilisée de Besredka
Boinet	1913	15	0	0	Id.
Thiroloix	1913	10	0	»	Vaccin polyvalent stérilisé à l'éther
Pétrowitch	1913	460	15	»	Culture stérilisée par la chaleur
Vincent	1913	34	0	»	Vaccin et autolysat polyvalents stérilisées à l'éther
Sacquépée	1913	28	2	»	Culture stérilisée par la chaleur
Déléarde	1913	6	2	2	Vaccin sensibilisé de Besredka
Netter	1913	14	1	3	Id.
Courmont	1912	39	3	8	Culture stérilisée par la chaleur

(Suite)

DOSES	NOMBRE D'INJECTIONS	APPRÉCIATIONS
10 à 250 millions	»	Favorable, dispense de bains froids.
»	»	Favorable.
2 à 4 millions	Tous les 3 à 4 jours	Favorable.
»	»	Favorable.
500 millions à 1.000 millions en augmentant chaque fois de 100 millions.	Tous les 4 jours	Très favorable.
	»	Id.
1.000 millions	Tous les 8 jours	Très favorable.
1.000 millions	Tous les 8 jours	Favorable.
25 à 50 millions	Toutes les 72 heures	Peu convaincu
50 à 1.000 millions	1 ou 2 injections	Très favorable
Id.	»	Favorable les 10 1ers jours.
500 millions	Intervalle de 10 jours	Très favorable.
Id.	»	Favorable
De 5 à 30 millions	4 à 6 inj. à 3 jours d'intervalle	Favorable.
1 milliard	4 injections à 3 jours d'interv.	Très favorable.
2 milliards	4 jours consécutifs	Très favorable.
200 millions	3 injections en 36 heures	Très favorable.
30 millions	3 injec. à 10 jours d'intervalle	Très favorable.
30 millions	Id.	Favorable mais accidents possibles.
100 à 700 millions	Id.	Sceptique.
25 à 1.000 millions	3 jours consécutifs	Favorable.
Actuellement 500 millions		
100 cm³ en lavement	2 lavements par jour	Favorable.

Statistique

AUTEURS	DATES de publi cation	CAS	DÉCÈS	RECHUTES	VACCINS
Variot	1913	16	1	1	Vaccin de Vincent (vac. bacillaire et autolysat)
Thiroloix et Bardou	1913	50	7	2	Id.
Id.	1913	2	»	»	Id.
Dufour	1913	6	0	0	Autolysat de Vincent 1 cm³ = 2 milliards
Comby	1913	3	0	0	Id.
Rieux, Combes et Louis	1913	16	0	0	Id.
Josué et Belloir	1913	12	1	1	Hémoculture en bouill peptoné stérilisé à 58°
Weill (P. Em.)	1913	16	0	0	Autolysat de Vincent
Weill Hallé	1913	6	»	»	Id.
Rispail (Thèse de Roques)	1913	14	3	3	Vaccin sensibilisé de Besredka
Mossé id.	1913	8	1	1	Id.
Baylac id.	1913	2	1	1	Id.
G. Brouardel (Thèse de Reveille).	1913	1	»	»	Id.
Sablé id.	1913	8	2	»	Vaccin de Vincent
Nicolle id.	1913	3	»	»	Vaccin de Nicolle
Chantemesse id.	1913	7	»	»	Vaccin de Chantemesse
Euzière id.	1913	8	0	»	Vaccin sensibilisé de Besredka
Hirtz et Gauchery (Thèse de Reveille)	1914	20	1	3	Id.
Guinon et Malarte	1914	12	0	1	Vaccin de Vincent
Roussel	1914	6	1	1	Id.

(Suite)

DOSES	NOMBRE D'INJECTIONS	APPRÉCIATIONS
1/2 à 1 cm³	2 inj. à un moment quelconque	Très favorable.
500 puis 200 millions	3 inj. de 500 m. à 12 h. d'intervalle puis 2 inj. de 200 millions	Racourcit la maladie
2 à 10 millions	Injection intraveineuse au plis du coude	Favorable les 10
1 cm³, puis 1/2, puis 1/4	3 doses décroissantes	1ers jours.
1 cm³	2 injections	Favorable.
1 cm³ et 1/2 cm³	2 à 3 injections	Favorable.
200 millions	3 inj. à 12 h. d'intervalle	Favorables.
1/4, 1/2, 1 1/2 cm³ chez l'enfant	quotidiennement pendant 4 à 5 jours	Favorables.
Id.	Id.	Favorable.
1 milliard	De 3 à 5 injections	Favorable.
Id.	Id.	Douteux.
Id.	3 injections	Favorable.
Id.	»	»
Id.	»	Défavorable.
Id.	»	Favorable.
Petites doses	».	Favorable.
1/2 à 1 milliard	2 à 4 injections	Très favorable.
1 à 2 milliards	A 48 h. d'inter. 3 à 5 injections	Favorable.
1/4, 1/2, 1, 1 1/2 cm³ chez l'enfant	4 inj. les 3 1ers à 24 h. d'interv.	Favorables.
1 cm², 1 cm³ 1/2	3 à 6 inj. à 3 jours d'intervalle	Favorable.

Cette façon de procéder comporte une grande part d'équation personnelle.

Il faut, en effet, placer dans chaque classe le même nombre de cas d'une gravité à peu près semblable ; or cette appréciation est impossible.

Il est intéressant cependant de comparer dans une même épidémie les résultats chez des malades soumis aux thérapeutiques différentes.

Courmont utilisant l'ingestion par lavement, du vaccin, dans trois services de l'hôpital de la Croix Rousse, et de l'hôpital Saint-Pothin, de Lyon, obtint sur 39 cas, 3 morts, soit 7,69 0/0.

Dans les mêmes services, les malades traités par les méthodes ordinaires, pendant la même période, donnaient pour 164 cas, 19 décès, soit 11,58 0/0, mortalité bien supérieure.

Une autre comparaison du même genre peut être tirée des statistiques de l'hôpital de la Pitié de Paris.

Thiroloix et Bardon, traitant leurs malades par le vaccin de Vincent ont eu, pour 50 cas, 7 décès, soit 14 0/0. Dans le même hôpital, la statistique globale des typhoïsants traités par les méthodes ordinaires donne, de 1903 à 1913, 180 cas, 22 décès, soit 12,2 0/0.

Cette constatation semble défavorable à la méthode; M. G. Lion, qui la relève, fait cependant remarquer qu'elle est due à la variabilité de la gravité des cas. Il dissocie la statistique globales en trois périodes :

1903 à 1909	mortalité	7,2 0/0
1910 à 1911	mortalité	21 0/0
1912 à 1913	mortalité	4,7 0/0

Thiroloix et Bardon ayant expérimenté principale-

ment pendant la période où la maladie a présenté le plus de gravité, leurs résultats peuvent être considérés comme satisfaisants et l'on ne doit pas se laisser tromper par un examen superficiel des faits.

Pétrowitch nous fournit une statistique comparative bien plus abondante et concluante.

Cet auteur a traité 460 malades avec une mortalité réduite à 2,9 0/0, tandis que, pendant la même période, 220 malades traités par les méthodes anciennes donnaient une mortalité de 12,7 0/0.

Cette statistique qui présente un nombre de cas suffisant milite d'une façon très nette en faveur de l'antigénothérapie.

Mais c'est encore par une étude expérimentale approfondie du sujet que nous pourrons le mieux fonder notre opinion sur l'antigénothérapie et ses méthodes.

Cette étude nous est fournie par les expérimentations que nous avons pu suivre dans les services de notre maître, le Professeur Ardin-Delteil et que nous allons relater.

CHAPITRE VI

Expérimentation dans les services du Professeur Ardin-Delteil

Notre éminent maître, le Professeur Ardin-Delteil, avec la collaboration de MM. Nègre et Raynaud, a pu faire une étude expérimentale minutieuse de l'antigénothérapie, dont nous avons suivi les différentes phases, dans ses services de l'hôpital civil d'Alger, où la fièvre typhoïde se rencontre fréquemment.

§ 1. — Vaccin phéniqué

En 1911 furent commencées ces expériences avec des vaccins phéniqués : vaccin polyvalent de Wright et autovaccin phéniqué.

Dans 15 cas fut employé le vaccin de Wright, dans 5 cas l'autovaccin. Ces 20 cas ont donné 3 décès et

4 rechutes, soit une mortalité de 15 0/0 égale à celle des malades traités par les méthodes ordinaires pendant la même période épidémique.

Il a été pratiqué en moyenne cinq injections à doses croissantes et relativement faibles :

5, 10, 15, 25 et 50 millions de bacilles.

Ces doses espacées de 3 en 3 jours, ont été instituées dès l'entrée des malades dans le service et la maladie, confirmée par les réactions de laboratoire sérodiagnostic et hémoculture.

Dans ces 20 cas la thérapeutique s'est montrée plus favorable chez les sujets traités au début de leur maladie, elle s'est montrée impuissante dans la maladie avancée. Ces malades ont été traités à des époques différentes de leur maladie.

Selon l'époque de la première injection, ces malades peuvent être divisés en cinq groupes, dans lesquels l'intervention s'est toujours montrée d'autant plus favorable qu'elle était pratiquée plus près du début de l'infection.

1°. — *Du premier au cinquième jour*

Vac. de Wright, 1 cas, durée 17 jours, — Moyenne 17 jours.

2°. — *Du sixième au dixième jour*

Vac. de Wright, 1er	traité au 7e j.	durée	22 j.	Moyenne : 23 jours 1 rechute *1 mort*
» 2e	8e j.	Mort le	24e j. de péritonite	
» 3e	9e j.		23 j.	
» 4e			36 rechute	
» 5e			18 j.	
» 6e	10e j.		15 j.	
» 7e			25 j.	

3°. — *Du onzième au quinzième jour*

Autovaccin	1er	traités au 11e j.	durée 26 j.			
Vac. de Wright,	2e		» 31 j.			
»	3e		» 49 j. rechute	*Moyenne :*		
»	4e	» 12e j.	» 38 j. rechute	*28 j.*		
»	5e	» 13e j.	» 20 j.			
»	6e	» 14e j.	» 20 j.	2 rechutes		
»	7e		» 23 j,			
»	8e	» 15e j.	» 22 j.			

2° — *Du seizième au vingtième jour*

Autovaccin	1er	traité au 18e j.	Mort 25e j.	*Moyenne :*	
»	2e	» 18e j.	durée 47 j. rechute	*42 j.*	
Vac. de Wright	3e	» 19e j.	» 37 j.	*1 mort*	
				1 rechute	

Au vingt-quatrième jour

Autovaccin	1er	Mort le 64e j.	*1 mort*

Cette série peu encourageante était cependant grosse de précieux enseignements.

Les injections vaccinales semblent n'avoir eu aucun effet sur les cas avancés de maladie; on peut même se demander si elles n'ont pas eu un effet défavorable dans le cas traité au 24e jour.

L'autovaccin a laissé enregistrer 2 morts et une rechute, il s'est montré nettement moins efficace que le stockvaccin.

Le vaccin polyvalent phéniqué ne s'est pas montré non plus d'un usage satisfaisant.

Les réactions locales et générales qu'il produit, obligeant à n'employer que des doses qui paraissent trop faibles et peu actives,

De cette première série d'antigénothérapie, le Professeur Ardin-Delteil a donc pu déduire les indications les plus utiles pour la technique de l'intervention et le choix du vaccin :

1° Le traitement doit être institué aussi près que possible du début de l'infection.

2° Le vaccin aux doses indiquées a eu peu d'action, des doses plus fortes devront être employées.

3° Les vaccins phéniqués, sans posséder un pouvoir immunisant suffisant, amènent souvent des réactions pénibles qui empêchent d'employer des doses assez fortes.

Les expériences suivantes ont donc été faites plus précocement.

Les doses de vaccin ont été augmentées.

Le vaccin employé a été celui de Besredka, sa préparation semblant garantir l'endotoxine la plus active et la toxicité la plus réduite par l'absence de la toxine et du milieu de culture.

Le résultat a confirmé au delà de toute espérance les hypothèses qu'avaient suggérées l'expérimentation précédente.

§ 2. — **Vaccin sensibilisé de Besredka**

Dans la seconde série, les malades ont reçu, à trois jours d'intervalle, en moyenne 4 injections de 1, 2, et 3 cmc. de vaccin de Besredka, ces injections étant instituées aussi tôt que possible.

Du premier au cinquième jour

Observation XXI	— G. Marcel, 13 ans..	5e j.	durée	18 j.	
» XXII	— R. Gilberte. 8 ans..	5e j.	»	20 j.	
» LXV	— P. Marianne 19 ans	4e j.	»	30 j.	méningite typhique

Du sixième au dixième jour

» XLIII	— F. Emile, 28 ans...	6e j.	»	45 j.	Rechute.
» XLVII	— N. Conception, 7 a.	»	»	15 j.	
» LII	— P. Aimée, 8 ans...	»	»	17 j.	
» LIV	— Saguez, 19 ans....	»	»	17 j.	
» LVI	— S. Marie, 26 ans ..	»	»	17 j.	
» LXVIII	— L. Elie, 16 ans	»	»	22 j.	
» XLIV	— T. Paul, 32 ans....	7e j.	»	46 j.	
» XLVI	— G. François, 8 ans.	»	»	23 j.	
» LIII	— L. Gustave, 14 ans.	»	»	24 j.	
» LX	— B. Henri, 12 ans...	»	»	26 j.	
» XXIII	— R. Thérèse, 4 ans .	8e j.	»	16 j.	
» XL	— M. Marie, 24 ans..	»	»	36 j.	
» XLV	— C. Jean, 18 ans....	»	»	30 j.	
» XLVIII	— Ali-ben-B., 13 ans.	»	»	13 j.	
» LI	— S. Louise, 20 ans..	»	»	17 j.	
» LIX	— B. Georges, 15 ans.	»	»	25 j.	
» LXX	— F. Catherine, 18 a.	»	»	24 j.	
» XXIV	— G. Marcel, 12 ans..	9e j.	»	28 j.	
» XXV	— S. Charlotte, 14 ans	»	»	22 j.	
» XLI	— Z. Rosine, 26 ans..	»	»	11 j.	
» XLII	— Z. Jeanne, 6 ans...	»	»	20 j.	
» LXIII	— V. Joseph, 13 ans..	»	»	16 j.	
» XXVI	— V. Jeanne, 16 ans..	10e j.	»	17 j.	
» XXVII	— C. Joséphine, 36 a.	»	»	20 j.	
» XXVIII	— C. Corradina, 15 a.	»	»	29 j.	
» XXIX	— C. Marie, 31 ans...	»	»	34 j.	
» XXX	— C. Alfred, 11 ans..	»	»	26 j.	
» XXXIX	— M. Aline, 21 ans...	»	»	23 j.	
» LV	— Couste, 24 ans.....	»	»	17 j.	
» LXI	— B. Henriette, 12 a..	»	»	29 j.	

33 *cas : du premier au dixième jour, durée moyenne* 23 *jours*, 4. 1 *rechute*, O *décès*.

Du onzième au quinzième jour

Observation LVIII	— R. Marguerite, 24 a.	11e j.	durée	30 j.	
» LXVII	— P. Antoine, 27 ans.	»	»	41 j.	
» XXXII	— M. Joseph, 16 ans..	12e j.	»	27 j.	
» XXXI	— N. Emile, 27 ans ..	»	»	35 j.	
» LXXI	— B. Catherine, 25 a..	»	»	30 j.	Rechute Cholecystite
» XXXVIII	— M. Victor, 31 ans..	13e j.	»	41 j.	
» LVII	— Foyot, 26 ans.....	14e j.	»	49 j.	Rechute.
» LXIX	— C. Eugène, 15 ans.:	»	»	22 j.	
» XLIX	— C. Claudine, 17 a ..	15e j.	»	23 j.	
» L	— P. Marie, 14 ans ..	»	»	23 j.	
» LXVI	— S. Berthe, 17 ans..	»	Mort au 21e j.		

Au delà du 15e jour

Observation XXXIII	— S. Christian 18 ans.	16 j.	durée	37 j.	
» XXXIV	— Z. Toussaint 9 ans.	»	»	42 j.	
» XXXV	— Z. Georgette, 4 ans.	»	»	30 j.	
» XXXVI	— Z. Germaine, 7 ans	»	»	34 j.	
» LXII	— T. Louis, 6 ans....	»	»	31 j.	
» LXIV	— Ch. Georges, 28 ans	»	»	34 j.	
» LXXII	— M. Herminie, 13 a.	»	Mort 27e j.		Perforation intestine
» XXVII.	— L. Thérèze, 11 ans.	»	durée	33 j.	

Cette nouvelle série, des plus heureuses, n'a donné, pour 52 malades, que 2 décès et 2 rechutes, soit une mortalité de 3,84 0/0, très inférieure à celle que l'on pouvait constater dans le même hôpital pour les malades traités par les procédés classiques, pendant la même période.

Les notions qui avaient été établies théoriquement et avaient été mises en œuvre dans cette série, se trouvent donc confirmées par les faits de façon péremptoire.

Si la statistique s'arrêtait aux malades mis en trai-

tement du premier au dixième jour, on pourrait enregistrer ce fait unique en son genre :

33 malades atteints de fièvre typhoïde confirmée, d'une gravité moyenne, n'ayant présenté *aucun décès,* une rechute unique et une durée moyenne de maladie de 23 jours.

L'utilité de l'intervention précoce et énergique est donc établie très nettement.

Nous donnons quelques observations typiques :

OBSERVATION XXII

Traitement institué au 5e jour

Rodier Gilberte, 8 ans, en traitement à l'hôpital pour symphyse probable du péricarde et anémie, entrée le 22 mars 1912. Salle Claude-Bernard.

Le 22 juin, ressent une fatigue inaccoutumée, avec céphalée. Joue cependant dans la journée. Anorexie.

Le 24 juin, se sent plus fatiguée. La température est prise : 38°8, on la met au lit. Depuis, céphalée, légères douleurs abdominales et diarrhée, épistaxis peu abondante. Sérodiagnostic positif à 1/50e.

Le 26, injection de vaccin de Besredka, au 5e jour de maladie.

Le 27 juin, malade abattue; céphalée intense, diarrhée abondante ; langue saburrale ; lèvres et dents recouvertes de fuliginosités.

Ventre douloureux à la pression. Pas de taches rosées.

Au cœur premier bruit assourdi.

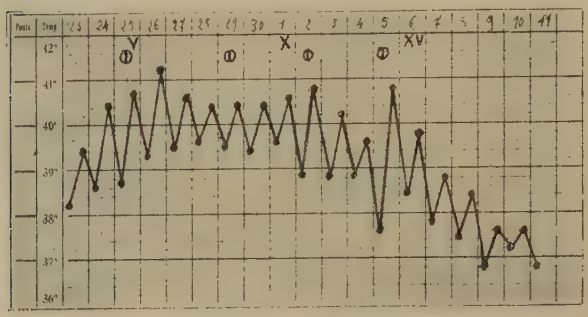
Aux poumons : congestion des 2 bases.

Dans la soirée, on note une tache rosée suspecte.

Les jours suivants : prostration et température élevée,

presque toujours au-dessus de 40°, malgré des prises régulières de pyramidon.

Les injections de vaccins sont poursuivies.



Dès le 4 juillet, état général excellent, l'enfant est gaie. On note à ce moment une éruption abondante de taches rosées. Puis la température esquisse sa descente et tombe définitivement le 9 juillet, au 18e *jour de maladie.*

Injections de vaccin de Besredka.

26 juin : 1 cc.

29 juin : 2 cc.

2 juillet : 3 cc.

5 juillet : 3 cc.

OBSERVATION LXV

(cas très grave)

P. Marianne, 19 ans, entre à l'hôpital le 6 décembre 1912, dans le coma.

Malade depuis le 4 décembre : céphalée, vomissements bilieux, fièvre, frisson et prostration intense.

Le 6, état grave ; incontinence des sphincters.

Le 7. Syndrome méningé typhique.

Diagnostic de méningite aiguë.

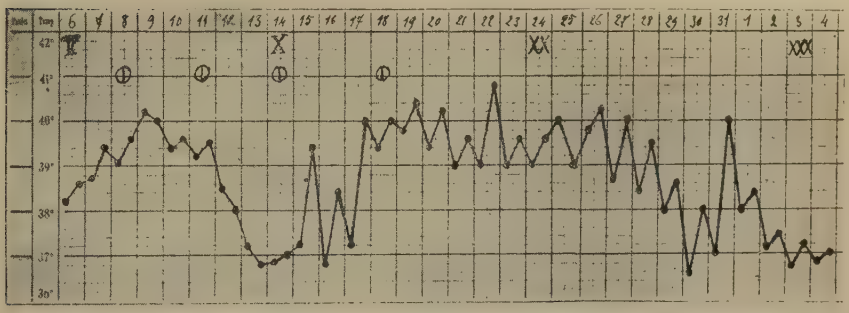
Ponction lombaire : liquide hypertendu, louche, puri-

forme ; polynucléose abondante. Injection de sérum antiméningococcique.

Le 8, la culture du liquide céphalo-rachidien a donné des colonies pures de bacille d'Eberth. Injection de 1 cc. de vaccin.

Le 9, même état.

Le 10. La nuit a été meilleure, la ponction lombaire donne un liquide peu hypertendu, à peine trouble, présentant de la polynucléose.



Les jours suivants l'état s'améliore ; la connaissance revient ; la température tombe.

Injections de vaccin de Besredka :

Le 8 décembre : 1 cc.

Le 11 décembre : 1 cc.

Le 14 décembre : 1 cc.

Une première phase de méningite éberthienne a donc cédé 8 jours.

Une deuxième phase commence alors :

Le 15, la température s'élève à nouveau, évoluant comme dans une fièvre typhoïde typique.

Les phénomènes méningés réapparaissent, la ponction lombaire ramène un liquide trouble, mais stérile. L'hémoculture est négative.

Le 18, est faite la 4e injection de 1 ½ cc. de vaccin.

L'apyrexie définitive apparaît le 2 janvier au 29e jour de la maladie.

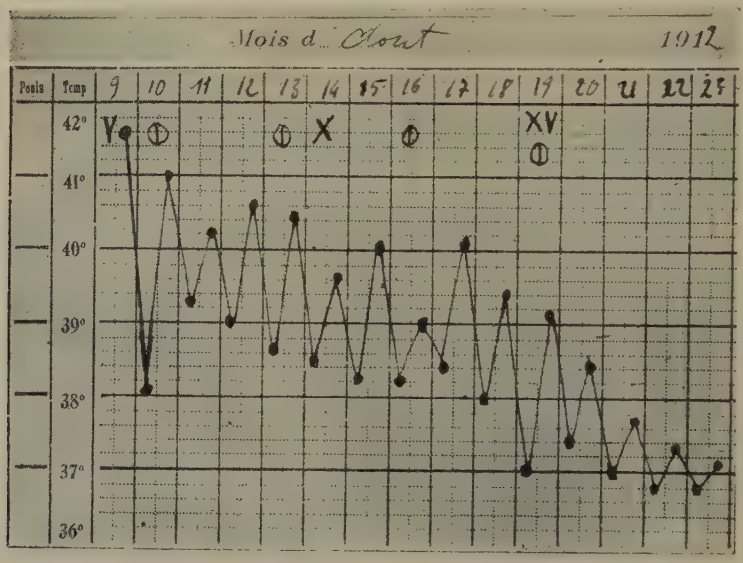
OBSERVATION LVI

Traitement institué le 6e jour

S. Marie, 26 ans, entre à l'hôpital (salle Andral), le 9 août, pour céphalée, fièvre, insomnie.

Présente depuis le 5, frissons, fièvre, abattement.

Depuis le 8 anorexie, céphalée, insomnie ; elle a été prise à cette date de courbature, rachialgie, vomissements et diarrhée qui l'obligent à s'aliter. Léger épistaxis.



A son entrée : langue saburrale. Abdomen tendu, douloureux à la moindre pression, défense de la paroi.

Foie débordant légèrement les fausse cotes.

Rate, non perceptible.

Cœur, bruits assourdis. Pouls dicrote à 120.

Le 10. Accentuation de tous les symptômes. Le sérodiagnostic et l'hémoculture ayant été positifs, injection de 1 cc. de vaccin.

Le 11. Délire ; diarrhée abondante ; incontinence d'urine ; frissons. Cependant ventre souple.

Une tache rosée suspecte.

Le 12. Pouls meilleur. Premier bruit assourdi. Taches rosées.

Le 13. Etat stationnaire. Injection de 1 cc. de vaccin.

Le 15. Mieux sensible. Plus de délire.

Ventre souple, mais encore douloureux. Premier bruit du cœur toujours assourdi. Légère congestion du poumon gauche et signes de bronchite.

Le 16. Pouls mieux frappé. Injection de 1 cc. de vaccin.

Le 18. Amélioration notable des symptomes.

Le 19. Injection de 2 cc. de vaccin.

Le 20. Rétention d'urine et sondage, l'état général s'est amélioré complètement.

Le 21, la température est normale et l'apyrexie est définitive dès ce moment, au 17e jour de la maladie.

OBSERVATION XXIII

Traitement institué au 8e jour

R. Thérèse, 4 ans. Entrée à l'hôpital le 25 juin 1912. Salle Cl. Bernard.

Cinq jours avant son entrée, a été prise brusquement, sans aucun signe prodromique, de vomissements et de diarrhée.

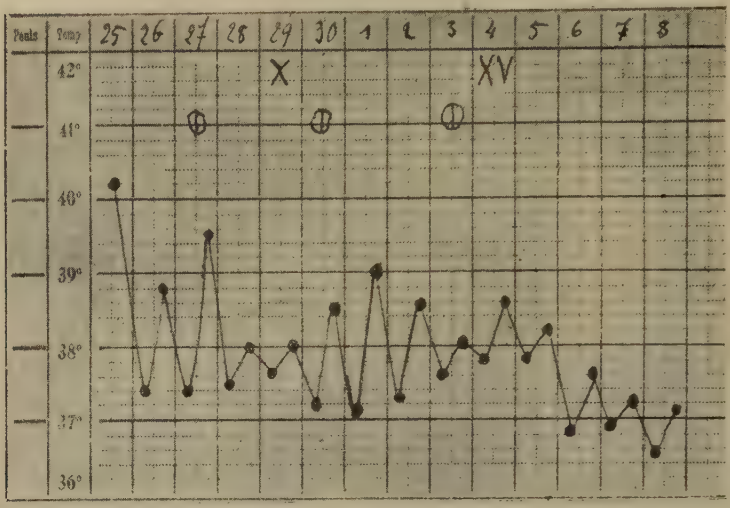
La fièvre apparaît peu après, pas d'insomnie, pas d'épistaxis.

A son entrée : langue saburrale, légèrement rôtie ; fuliginosités sur les dents ; lèvres sèches, fendillées.

Abdomen souple, douloureux à la pression, gargouillements dans les 2 fosses iliaques. Quelques taches rosées discrètes.

Diarrhée abondante, verdâtre.

Foie et rate de volume normal ; mais douloureux à la pression.



Rien du côté des autres appareils.

Sérodiagnostic de Widal positif au 1/100e.

Injections de vaccin de Besredka.

Le 27 juin : 1 cc.

Le 30 juin : 2 cc.

3 juillet : 3 cc.

Pas de réaction locale ni générale ; la température tombe rapidement. Apyrexie définitive le 5 juin, au 16e jour de la maladie.

OBSERVATION LXIII

Traitement institué au 9e jour

Vitiello Joseph 13 ans, entré à l'hôpital pour douleurs abdominales et céphalée.

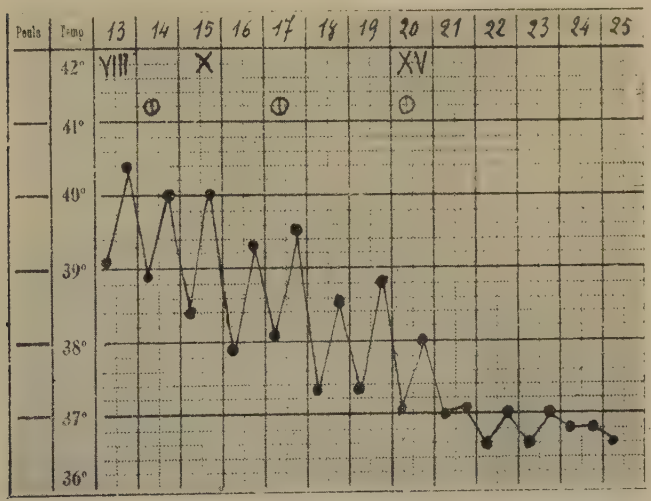
Le malade accuse des malaises depuis une huitaine de

jours, il a dû s'aliter il y a sept jours : 7 décembre. Depuis ce moment, il ressent une céphalée continuelle, plus accentuée dans la région frontale.

A son entrée : souffre de la tête et du ventre, il est abattu.

La langue est saburrale et la gorge légèrement enflammée.

L'appétit est conservé. Abdomen souple ; douleur dans la fosse iliaque droite avec gargouillement.



Quelques taches rosées sur la poitrine et l'abdomen.

Foie s'étendant à 2 travers de doigts des fausses côtes.

Rate grosse, perceptible à son pôle inférieur.

Assourdissement du 1er bruit. Pouls dicrote et dépressible.

Urines légèrement albumineuses.

Pas d'épistaxis. Sérodiagnostic positif au 1/50e.

Le 14. Injection de 1 cc. de vaccin.

Le 16. Quelques intermittences du pouls. Premier bruit très assourdi. Légère congestion des 2 bases.

Taches rosées.

Le 17. Injection de 2 cc de vaccin. élévation thermique

de 1°½, puis chute de la température, qui dès ce moment esquisse une descente rapide.

Le 20. Injection de 3 cc. de vaccin qui ne donne lieu à aucune réaction. Dès le lendemain la température est normale et l'apyrexie est définitive.

L'apyrexie définitive s'est manifestée le 21, au 16e jour de la maladie.

Les injections de vaccin de Besredka ont été :

Le 14 décembre : 1 cc.

Le 17 décembre : 2 cc.

Le 20 décembre : 3 cc.

Ces cinq cas nous ont paru les plus typiques dans les 52 observations de cette série, que M. le Professeur Ardin-Delteil a bien voulu avoir l'extrême obligeance de mettre à notre disposition.

Les mêmes caractères se retrouvent plus ou moins nettement dans toutes ces observations.

Le fait qui frappe et qui paraît le plus général, c'est la sensation d'amélioration chez le malade et l'apparence extérieure de mieux qui se font sentir à la suite de l'antigénothérapie, alors même que la courbe thermique n'est pas influencée.

Les deux décès de cette série représentant une moyenne de 3,84 0/0, indiquent bien le succès de la méthode. Ces deux décès ne paraissent d'ailleurs nullement susceptibles d'amoindrir en rien la valeur de la thérapeutique.

La série reste donc tout à fait probante, quant à l'efficacité de l'antigénothérapie, elle donne confiance en la méthode, montrant que les doses élevées de vaccin ne sont pas à redouter, tout au contraire.

Le Professeur Ardin-Delteil, avec MM. Nègre et Raynaud a, du reste, fait une étude des anticorps qui prennent naissance chez les typhoïsants :

« Les anticorps apparaissent plus tôt et augmen-
« tent plus rapidement chez les malades traités par
« le vaccin de Besredka que chez les non traités; il
« y a non seulement *apparition plus rapide et pro-*
« *portion plus forte des anticorps,* mais une *augmen-*
« *tation très nette du pouvoir bactéricide,* qui aug-
« mente progressivement au cours de l'immunisa-
« tion et devient très élevée à la fin des injections (1).

« Les recherches comparatives de Nègre montrent
« que chez l'animal, l'immunisation avec les bacilles
« vivants sensibilisés donne un faible pouvoir agglu-
« tinant, mais *un pouvoir bactéricide élevé et une*
« *grande richesse en anticorps.*

« Les animaux immunisés avec les bacilles tués
« par la chaleur *ont un pouvoir agglutinant élevé,*
« *un faible pouvoir bactéricide et beaucoup d'anti-*
« *corps.*

« Les animaux immunisés avec les bacilles *tués*

---

(1) Ardin-Delteil, Nègre et Raynard. — Recherches cliniques et expérimentales sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par le virus sensibilisé de Besredka.

Annales de l'Institut Pasteur (25 août 1913).

Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud. — Recherches sur les réactions humorales des malades atteints de fièvre typhoïde, traités par le vaccin de Besredka. Comptes rendus de la Soc. de Biologie (22 février 1913).

(2) Nègre. — Recherches comparatives sur les réactions humorales de lapins immunisés avec des bacilles typhiques vivants sensibilisés, tués par la chaleur et tués par l'éther. Soc. de Biologie (31 mai 1913).

Nègre. — Recherches comparatives sur la disparition des réactions humorales des lapins immunisés avec des bacilles typhiques vivants sensibilisés, tués par la chaleur et tués par l'éther. Société de Biologie (22 novembre 1913).

« *par l'éther* ont un pouvoir agglutinant élevé, un « *faible pouvoir bactéricide et peu d'anticorps.*

« Les anticorps disparaissent assez rapidement, « ainsi que le pouvoir agglutinant; mais le pouvoir « bactéricide persiste, très actif, beaucoup plus long- « temps chez les animaux immunisés par le vaccin « de Besredka que chez ceux immunisés avec les vac- « cins chauffés ou les vaccins éther.

« Ces considérations nous ont amenés à continuer « d'accorder la préférence pour l'antigénothéra- « pie au vaccin sensibilisé vivant. On voit que, des « trois types d'antigènes utilisés, l'antigène obtenu « par l'éther est le seul à développer un faible pou- « voir bactéricide et peu d'anticorps. C'est ce qui « tendrait à expliquer les résultats moins satisfai- « sants obtenus par Vincent, ou avec les vaccins de « Vincent.

« Pour nous, les antigènes de choix pour l'antigé- « nothérapie de la fièvre typhoïde sont, en premier « lieu : *le vaccin sensibilisé vivant,* en second lieu, « *les vaccins tués par la chaleur.* Nous sommes heu- « reux de nous rencontrer sur ce point avec Hirtz et « Gauchery, lorsqu'ils disent que « la vaccinothéra- « pie par les vaccins sensibilisés vivants a une action « très favorable sur la fièvre typhoïde », et qu'il « semble « qu'on soit bien en présence du traitement « de choix de la fièvre typhoïde. »

« (Ardin-Delteil, Antigénothérapie de la fièvre ty- phoïde, *Bulletin méd. de l'Algérie,* 25 février 1914). »

CONCLUSIONS

Nous croyons avoir défini théoriquement les effets que l'on doit attendre de l'antigénothérapie, sa méthode la plus efficace, son arme même la plus puissante :

l'antigène le mieux préparé.

Ces données se sont trouvées entièrement confirmées par les observations que nous avons relatées.

Nous sommes grandement reconnaissant à notre maître, le Professeur Ardin-Delteil, de nous avoir permis de suivre et d'étudier ces observations, dont nous lui sommes redevable, ainsi qu'à ses collaborateurs, MM. Nègre et Raynaud.

Avec la sûreté que donne l'expérience, nous pouvons donc avancer que l'antigénothérapie est bien la thérapeutique actuellement la plus active pour faire naître les réactions antimicrobiennes au cours de la fièvre typhoïde et abréger la durée de la maladie.

Nous avons indiqué les conditions requises théoriquement dans la fabrication des vaccins, pour en obtenir les meilleurs résultats. Le vaccin de Besredka, qui répond le mieux à ces conditions, que la déduction logique nous avait permis d'établir, s'est aussi montré dans la pratique le plus actif et le plus inoffensif.

Le vaccin reste cependant, croyons-nous, la partie de cette thérapeutique à perfectionner; c'est par son amélioration seule que la méthode pourra faire de nouveaux progrès.

Nous ne possédons en effet pas encore l'antigène idéal, nos vaccins, même les moins toxiques, produisent encore des réactions plus ou moins marquées qui nous empêchent de les utiliser à des doses suffisamment élevées et à une période quelconque de la maladie.

Au début, l'antigénothérapie est indiquée d'une façon absolue. A une période plus tardive, comme dans une infection très aiguë, quelques réserves doivent être élevées, une certaine prudence est de rigueur dans l'utilisation des vaccins tels que nous les possédons aujourd'hui.

Mais dès à présent, nous pouvons affirmer que nous sommes munis d'une arme nouvelle et, agissant dès les débuts de l'infection éberthienne, espérer, par l'antigénothérapie, enrayer cette infection, obtenir une guérison plus sûre et plus rapide d'une maladie autrefois longue et meurtrière.

Vu : *Le Président de la thèse,*
P. Ardin-Delteil.

Vu : *Le Doyen,*
Curtillet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Alger, le 28 mai 1914

Le Recteur,
E. Ardaillon.

BIBLIOGRAPHIE

Anders. — Usage du vaccin antityphoïdique pendant la fièvre typhoïde. *Journal of the Army Med. Association*, 1910, LV. 2023, 2025.

Andriescu et Cuica. — Le sérum de Besredka sur l'évolution de la fièvre typhoïde. *Annaeles de l'Institut Pasteur*, 25 février 1913.

Ardin-Delteil, Nègre et M. Raynaud. — La vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. *Province médicale*, 11 janvier 1913.

Ardin-Delteil, Nègre et M. Raynaud. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 2 décembre 1912.

Ardin-Delteil, Nègre et M. Raynaud. — Congrès français de médecine, Paris, 13 octobre 1912.

Ardin-Delteil, Nègre et M. Raynaud. — Réactions humorales des malades atteints de fièvre typhoïde, traitées par le vaccin de Besredka. *Soc. de Biologie*, 22 février 1913, p. 371.

Ardin-Delteil. — L'antigénothérapie de la fièvre typhoïde. *Bulletin médical de l'Algérie*, 25 février 1914.

Besredka. — De la vaccination par les virus sensibilisés. *Annales de l'Institut Pasteur*, 30 juin 1912.

Besredka. — Vaccinations antityphiques. Bases expérimentales. *Annales de l'Institut Pasteur*, 15 août 1913.

Birt G. — Traitement de la dothiénentérie par le vaccin typhoïdique. *Journal of the Royal Army Med. Corps*, Septembre 1906.

Bidault. — *Journal de méd. et dechirurg. pratique*, 10 mars 1913.

Boinet. — Vaccinothérapie par le vaccin de Besredka. Société de biologie, 14 mars 1913.

Brouardel G. et Giroux. — Vaccinothérapie dans un cas de fièvre typhoïde grave. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôp.* Paris,5 décembre 1913.

Callison J.-G. — Traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin. *Amer. journ. Med Sci. Phila.*, 1912 CXLIV, 350-360. *Med. Record New-York*, 1911, LXXIX, p. 1129.

Castaigne. — *Journ. Méd. français*, 15 octobre 1913.

Chantemesse. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 4 juillet 1913. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 20 mai 1913. — *Presse médicale*, 24 décembre 1902. — *Monde médical*, 15 juin 1913. — *Bull. de l'Acad. des Sciences*, 20 janvier 1913.

Chantemesse et Widal. — *Archives de physiologie*, 1887. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 755 ; 1888, p. 54.

Chevrotier. — *Bull. méd. de l'Algérie*, 25 décembre 1912. — Congrès de Washington, septembre 1912.

Claisse. — *Soc. méd des hôp.*, 28 novembre 1913.

Comby. — Bactériothérapie de la fièvre typhoïde chez l'enfant. Soc. de Pédiat., 10 février 1914.

Courmont et Rochaix. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 17 mai 1912.

Daretti. — La leucocytose au cours de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. *Rivista ospedaliera*, vol. IV, n° 4, février 1914, p. 178-186.

Debove (Petrowitch). — *Académie de Méd.*, 22 avril 1913.

Dehler. — *M°nch, med. Woche*, 22 oct. 1907, p. 21-34.

Deléarde. — Congrès de gynécologie. Section pédiatrice, 23 avril 1913.

Dufour H. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 24 oct. 1913.

Duncan. — Le traitement par les antigènes. *New-York Med. Journ.*, 1908, t. LXXXVII, p. 1228.

Ferraud J. et Coville R. — *Gazette des Hôp.*, n° 102, 9 sept. 1913, p. 1607.

Foster G. B. Inr. — *Journ. of the Amer. Assoc. Chicago*, 1910, LV, 1808.

Guinon et Malarte. — Soc. de Pediatrie, 13 janv. 1914.

Hallion et Bauer. — *Journ. méd. français*, 15 oct. 1913.

Hirtz et Gauchery. — Vingt cas de fièvre typhoïde traités par le vaccin de Besredka, *Paris médical*, 31 janv. 1914.

Hollis. — Acad. de med. de New-York, 15 mars 1910. — *Med. Record*, vol. LXXVIII, p. 622, oct. 1910.

Hutinel. — Société de Pédiatrie, 1913.

Illeman. S. M. et Duncan. — Le traitement opsonique de la fièvre typhoïde. *New-York med. journ.*, 1908, LXXYVII, 1228.

Irwin et Houston. — *The lancet*, 1909.

Josué et Belloir. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 18 juill. 1913. — Autovaccination antityphique. *Quinzaine thérapeutique*, 10 août 1913.

Kennedy. — *Journ of the Royal Army med. Corps*, XXIII, p. 286.

Krüzer. — in Sacquépée. — Médicaments microbiens. — Baillières, Paris 1909.

Kolbe. — Soc. de Médecine de Paris, 12 déc. 1913.

Leishman. — *Journ. of the Royal Army med. Corps*, septembre 1906.

Lisbonne et Portes. — *Montpellier médical*, XXXVI, 6 avril 1913.

Lion G. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 5 déc. 1913.

Louis et Combe. — *Le monde médical*, 5 nov. 1913.

Lumière A. et Chevrotier J. — La toxicité des vaccins. — Académie des Sciences, 2 juin 1913. — *Presse médicale*, 11 juin 1913.

Mante A. — Consultations françaises, n° 29.

Meakins et Forster. — Traitement de la fièvre typhoïde par les vaccins. *The Canadian med. assoc. journ.*, juin 1911.

Mery et Suffiet. — Soc. de Pédiatrie, 9 déc. 1913.

Mihit. — Prophylaxie et vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. *Journ de méd. int.* Paris 1911, XV, 287.

Nègre. — Recherches comparatives sur les réactions humorales des lapins immunisés avec des bacilles typhiques vivants sensibilisés, tués par la chaleur et tués par l'éther. Société de Biologie, 31 mai 1913.

Nègre. — Recherches comparatives sur la disparition des réactions humorales des lapins immunisés avec des bacilles typhiques vivants sensibilisés, tués par la chaleur et tués par l'éther. Société de Biologie, 22 nov. 1913.

Netter. — *Bulletin de la Soc. méd. des hôp.*, 24 juill. 1912.

Nicolle, Conor et Conseil. — Académie des Sciences, 15 juillet 1912.

Osborne. — Lancet, 21 avril 1900.

Pollock. — *Journ. of the Roy Army med. Corps*, juin 1911.

Pescarolo et Quadrone. — Immunisation active par injections sous cutanées de bacilles typhiques vivants dans l'infection Eberthienne. *Zeutralblatt f. inn. mediz.*, 3 octobre 1908.

Petrowitch. — Académie de médecine, 22 avril 1913.

Petruschky. — In Sacquépée. — Baillère, Paris 1909.

Ranque et Senèz. — *Marseille médical*, janv. 1913, février 1913.

Renaud. — *Bulletin de la Société de Biologie*, 7 janv. 1911.

Rénon et Thibaut. — *Bull. de la Soc. de Biologie*, 11 janvier 1913.

Reveilhe P. — Thèse Montpellier, 1914.

Richardière. — Société de Pédiatrie, 13 janv. 1914.

Richardson. — *Med. and Surgical journ.* Boston, CLVIII, p. 12 et 14.

Richardson. — Le traitement de la fièvre typhoïde par les cultures filtrées (vaccin de Vaughan). *Journ of med. researches*, VXII, p. 301.

Rimbaud. — Les résultats d'ensemble des vaccinations antityphiques (préventives et thérapeutiques). *Revue de Thérapeutique. Journ. méd. français*, 15 oct. 1913.

Rodet. — *Province médicale*, n° 4, 25 janvier 1913. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 20 décembre 1912. — *Presse médicale*, 1910, p. 969.

Rodet et Lagriffoul. — Académie des Sciences, 14 mars 1910.

Roques E. — Vaccinothérapie par le vaccin de Besredka. Thèse de Toulouse, 1913.

Roussel. — *Bull. méd. de l'Algérie*, 25 février 1914.

Rouzaud et Cabanis. — *Presse médicale*, n° 21, 12 mars 1913.

Sablé. — Traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin de Besredka. *Journ. des sci. méd. de Lille*, juillet 1913.

Sacquépée et Chevrel. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 25 avril 1913.

Sadler. — Traitement de la fièvre typhoïde par l'antigène. *Quaterly journ. of med.*, vol. V, p. 192-229, 1912.

Sappington S. W. — Etude sur les opsonines et l'usage du vaccin dans la fièvre typhoïde. *Journ. of med. researches*, 1910, XXII, p. 435-460.

Semple. — The lancet, 12 juin 1909.

Smallman. — Le vaccin utilisé dans le traitement de la fièvre typhoïde. *Journ. of the Royal Army med. Corps*, XII, p. 136.

Thiroloix. — *Soc. méd. des hôp.*, 7 février 1913.

Thiroloix et Bardon. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 18 juillet 1913.

Thiroloix, Garsaux et Bardon. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 11 avril 1913.

Thiroloix, Garsaux et Bardon. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 21 nov. 1913.

Ulenhuth et Nesserschmidt. — *Deut. med. Woche*, n° 51, 10 décembre 1912.

Variot, Grenet et Dumont. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 24 octobre 1913.

Variot. — *La clinique infantile*, avril 1913, n° 7, p. 193.

Vincent. — Académie des Sciences, 10 mars 1913. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 14 nov. 1913.

Wilson. — 6 cas de fièvre typhoïde traités par les vaccins. *Journ. of. the Royal Army med. Corps*, août 1910.

Weil P. Em. et Weill Hallé. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 17 octobre 1913.

Weinzeig. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, février 1914.

Wright. W. — *Brit. med. journ.* 1904, p. 1226 ; 10 oct. 1903, p. 906. — *The lancet*, 19 sept. 1896, p. 807.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	5
Chapitre I.— L'immunisation dans la fièvre typhoïde.	9
Chapitre II. — Favorisation de l'immunisation. — Sérothérapie.— Antigénothérapie.	17
Chapitre III. — L'antigénothérapie de la fièvre typhoïde. — Vaccins. — Doses. — Méthodes	27
Chapitre IV. — Les dangers possibles de l'antigénothérapie et les accidents qui lui sont imputés	45
Chapitre V. — Résultats obtenus par l'antigénothérapie	53
Chapitre VI. — Etude expérimentale de l'antigénothérapie dans les services du Professeur Ardin-Delteil	67
Conclusions	83
Bibliographie	85

IMP. F. MONTÉGUT. — AGHA-ALGER (TÉL. 8-63)